

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1952-1953 — N° 164

Le TRAITEMENT de la MALADIE de BOUILLAUD PAR LE PYROCATÉCHOL 3 CARBOXYLATE DE SOUDE ET SON DÉRIVÉ

LE DIACÉTYL PYROCATÉCHOL 3 CARBOXYLATE DE SOUDE
(Travail effectué dans le Service de Monsieur le Professeur Agrégé CAMELIN,
Hôpital Militaire d'Instruction Des Genettes)

T H È S E

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 9 Juillet 1953

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

QUINARD Jean

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

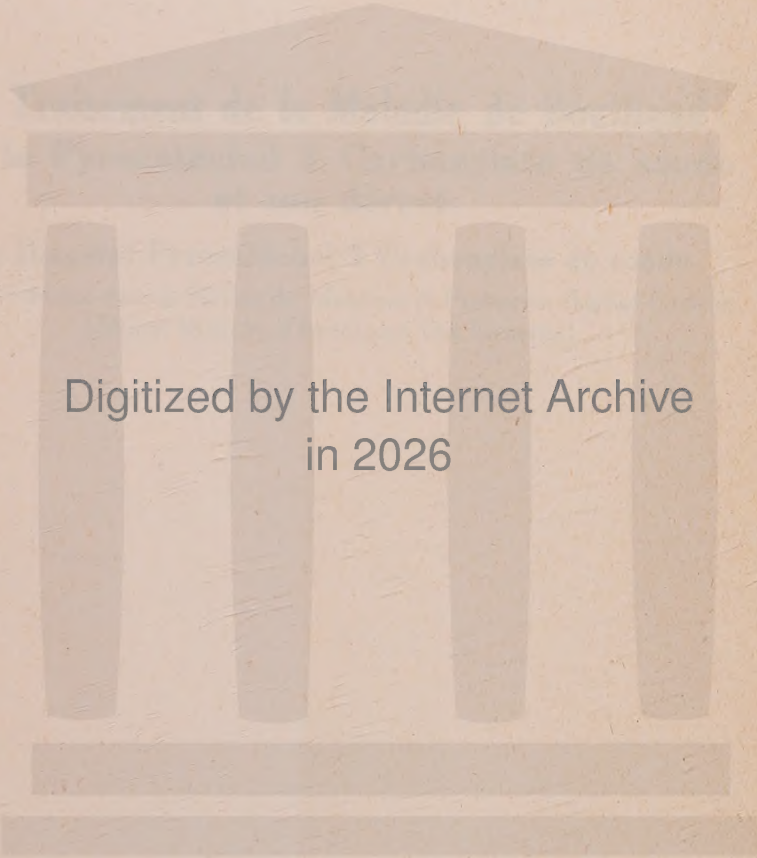
Né le 23 Mars 1927

à Vions (Savoie)



VÉNISSIEUX
IMPRIMERIE JULLIEN
108, avenue Viviani

1953



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553221_0106

**Le Traitement de la Maladie de Bouillaud
par le Pyrocatéchol 3 Carboxylate de soude
et son dérivé**

Le Diacétyl Pyrocatéchol 3 Carboxylate de soude

(Travail effectué dans le Service de Monsieur le Professeur Agrégé Camelin,
Hôpital Militaire d'Instruction Des Genettes)

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1952-1953 — N° 164

Le TRAITEMENT de la MALADIE de BOUILLAUD PAR LE PYROCATÉCHOL 3 CARBOXYLATE DE SOUDE ET SON DÉRIVÉ

LE DIACETYL PYROCATÉCHOL 3 CARBOXYLATE DE SOUDE
(Travail effectué dans le Service de Monsieur le Professeur Agrégé CAMELIN,
Hôpital Militaire d'Instruction Des Genettes)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 9 Juillet 1953

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

QUINARD Jean

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 23 Mars 1927

à Vions (Savoie)



VÉNISSIEUX

IMPRIMERIE JULLIEN

108, avenue Viviani

—
1953

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire	MM. J. LÉPINE.
Doyen	H. HERMANN.
Assesseur	J. GATÉ.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, VILLARS, COLLET, CLUZET, BÉRARD, GUIART, PIÉRY, CADE, PATEL, FAVRE, LÉPINE, SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND.

PROFESSEURS

Clinique médicale A	MM. FROMENT.
Clinique médicale B	P. RAVAUULT.
Clinique chirurgicale A	SANTY.
Clinique chirurgicale B	WERTHEIMER.
Clinique ophtalmologique	BONNET.
Clinique otho-rhino-laryngologique	REBATTU.
Clinique urologique	CIBERT.
Clinique et prophylaxie de la Tuberculose	DUFOURT.
Clinique dermatologique et syphiligraphie	GATÉ.
Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale	DECHAUME.
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie	SEDALLIAN.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	GUILLEMINET.
Clinique gynécologique	POLLOSSON.
Clinique obstétricale	PIGEAUD.
Clinique stomatologique	DUCLOS.
Clinique médicale infantile et hygiène du 1 ^{er} âge	BERNHEIM.
Pharmacie et Pharmacologie	LEULIER.
Physiologie	HERMANN.
Anatomie pathologique	MARTIN J.-F.
Physique biologique radiologique et physiothérapie	PONTHUS.
Médecine du Travail	(détaché à Beyrouth)
Parasitologie et pathologie exotique	MAZEL.
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire	GARIN.
Chimie organique et toxicologie	ROCHET.
Pathologie générale et expérimentale	CHAMBON.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	JOSSERAND.
Anatomie	DELORE.
Pathologie interne	GABRIELLE.
Chimie biologique et médicale	CROIZAT.
Pathologie chirurgicale	ENSELME.
Histologie	MALLET-GUY.
Pharmacie galénique et matière médicale	NOEL.
Médecine légale et Déontologie	REVOL.
Thérapeutique	BOURRET.
Hygiène	LEVRAT.
Biologie médicale	SOHIER.
Prapédentique chirurgicale	JOURDAN.
Botanique et cryptogamie	BERTRAND.
	NETIEN.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chimie organique et toxicologie	MM. BADINON.
Obstétrique	BANSSILLON.
Pharmacie et pharmacologie	DREVON.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Physique biologique	MM. BERGER.	Bactériologie	MM. BERTOYE A.
Parasitologie	COUDERT.	Physiologie	CHATONNET.
Parasitologie	ROMAN.	Physiologie	CIER.
Histologie	TUSQUES.	Biochimie médicale	CRESSSEL R.

AGREGÉS EN EXERCICE

Pathologie médicale	MM. BRUN.	Obstétrique	MM. MAGNIN.
Pathologie médicale	GIRARD M.	Obstétrique	MATHIEU J.
Pathologie médicale	GIRARD P.	Anatomie pathologique	GUICHARD A.
Pathologie médicale	JEUNE.	Anatomie	LATARJET M.
Pathologie médicale	VACHON.	Urologie	PERRIN.
Pathologie médicale	GALY.	Ophtalmologie	PAUFIQUE.
Pathologie médicale	GONIN.	Neuro-chirurgie	LECUIRE.
Pathologie chirurgicale ..	BÉRARD.	Oto-rhino-laryngologie	MAYOUX.
Pathologie chirurgicale ..	DESJACQUES.	Dermato-syphiligraphie ..	THIERS.
Pathologie chirurgicale ..	LABRY.	Médecine légale et médecine du travail	ROCHE.
Pathologie chirurgicale ..	TRILLAT.		
Pathologie chirurgicale ..	DARGENT.		
Pathologie chirurgicale ..	MANSUY.		
Pathologie chirurgicale ..	GUILLET.		
Orthopédie	MARION J.		
Obstétrique	BROCHIER.		

Chargé des fonctions de Maître de Conférences agrégé

Hygiène

Examinateurs de la Thèse

M. P. RAVAUULT, Président ; MM. GIRARD M., GONIN, BÉNAZET, Assesseurs

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



Je dédie ce travail :

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Faible témoignage de mon profond amour filial et de l'immense gratitude que je leur dois pour tous les sacrifices qu'ils ont consentis pour moi, et l'éducation dans le sens de l'honneur et du travail qu'ils ont su me donner, ne serait-ce que par l'exemple de leur vie.

A MA FIANCÉE

A MES SOEURS ET A MES BEAUX-FRÈRES

En témoignage de ma profonde affection, et en remerciement de tout ce qu'ils ont fait pour moi avec tant de bonté.

A TOUS LES MIENS

A MONSIEUR LE DOCTEUR SPECKLIN

Qu'il trouve ici le témoignage de ma sincère et respectueuse reconnaissance pour les soins affectueux qu'il a portés à ma sœur et l'accueil sympathique qu'il m'a toujours réservé.

A MON CAMARADE ET AMI MONSIEUR LE DOCTEUR GAUTIER

En témoignage de ma sympathie.

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. RAVALT

Professeur de Clinique Médicale
Médecin de l'Hôpital Edouard-Herriot

Nous avons eu le grand avantage d'être son élève pendant les premières années de nos études.

Il nous a fait le très grand honneur d'accepter la Présidence de cette thèse, qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respect et de notre reconnaissance.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. GIRARD
Médecin des Hôpitaux de Lyon.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GONIN
Médecin des Hôpitaux de Lyon.

MONSIEUR LE MÉDECIN CAPITAINE BENAZET
*Chargé des Fonctions de Maître de Conférence Agrégé
Spécialiste des Hôpitaux Militaires*

Hommages respectueux.

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE MÉDECIN LIEUTENANT-COLONEL CAMELIN

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

Médecin des Hôpitaux Militaires

Nous avons eu l'honneur de faire notre stage de sixième année dans son Service. Il nous a toujours accueilli avec bienveillance, nous a fait profiter de son Enseignement, et n'a ménagé pour nous ni sa peine, ni ses conseils.

Cette thèse nous a été inspirée par lui, et il nous a guidé dans l'élaboration de notre travail.

Nous le prions de vouloir bien trouver ici l'expression de notre déférente et respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE MÉDECIN LIEUTENANT-COLONEL DURAN

Médecin des Hôpitaux Militaires

Nous avons été son élève pendant six mois. Il nous a toujours reçu avec une bonté et une grande bienveillance auxquelles nous avons été sensible.

Nous le prions de vouloir bien accepter nos sincères remerciements et nos hommages respectueux.

A MONSIEUR LE PHARMACIEN COLONEL ACCOYER

Pharmacien-Chimiste du Service de Santé

Nous lui devons la partie chimique de cette thèse.

Nous l'en remercions et lui témoignons notre respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE PHARMACIEN COMMANDANT MOREAU
Pharmacien Chimiste du Service de Santé

Il a été notre Chef de Division pendant trois ans et nous a toujours témoigné sa paternelle bienveillance.

Nous sommes heureux de lui exprimer ici le témoignage de notre respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE MÉDECIN CAPITAINE ROUMAGNAC
Médecin des Hôpitaux Militaires

Nous avons eu l'occasion dans des circonstances particulières d'apprécier sa valeur, son dévouement, la clarté de son enseignement.

Il nous a témoigné maintes fois sa confiance et sa sympathie.

Nous nous faisons aujourd'hui un devoir de l'en remercier et de lui exprimer notre sincère gratitude.

AUX INFIRMIÈRES DU SERVICE DE MÉDECINE
DE L'HOPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION DES GENETTES

Elles nous ont aidé avec dévouement dans toute la partie matérielle de cette thèse.

En témoignage de notre reconnaissance et de notre sympathie.

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL CHAVIALLE

*Commandeur de la Légion d'Honneur
Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire*

A TOUS NOS MAÎTRES DE LA FACULTÉ
ET DES HOPITAUX CIVILS ET MILITAIRES

A MES CHEFS

A MES CAMARADES CIVILS ET MILITAIRES

« Si l'on consulte les divers auteurs qui ont fait du rhumatisme un objet spécial de leurs recherches, on y rencontre la plus déplorable incertitude sur la véritable nature de cette affection ainsi que sur son siège. »

BOUILLAUD.

INTRODUCTION

Nul n'ignore l'importance de la maladie de Bouillaud, qui, par sa fréquence, frappant surtout l'enfant ou l'adolescent, et par sa gravité du fait de ses dangereuses localisations cardiaques, offre tous les caractères d'une maladie sociale.

Aussi son traitement est-il toujours un problème d'actualité.

De la saignée, pour laquelle Bouillaud et Chomel (12) se disputaient le moment, la fréquence et le nombre de palettes, à l'acide salicylique, dont Stricker (130) en 1876 affirmait la spécificité dans le R.A.A. (1) et qui, l'année suivante, était repris par G. See (122) sous forme de salicylate de Na, un progrès considérable avait été réalisé dans le traitement de cette grave affection.

Ce grand médicament dont la découverte marqua une ère nouvelle dans le domaine du R.A.A. fut employé empiriquement pendant des années, apportant aux thérapeutes des succès nombreux et incontestables, transformant la maladie de Bouillaud qui était assez fréquemment mortelle au temps où ce dernier en fit une description clinique si minutieuse, en une affection dont le pronostic vital devenait bien moins redoutable.

Mais, comme l'écrivait Bouillaud (12) : « Le rhumatisme est pour ainsi dire double : il est à la fois extérieur et intérieur, et je ne prouverai que trop que le rhumatisme intérieur prédomine souvent sur le rhumatisme extérieur », et si les phénomènes articulaires cédaient pratiquement de façon constante par la médication salicylée, le « rhumatisme intérieur », c'est-à-dire l'atteinte cardiaque, qui, on l'oublie trop souvent, croyons-nous, peut prendre la forme d'une « fièvre rhumatismale sans rhumatisme », n'a pas été influencée aussi favorablement. Aussi, la spécificité du salicylate dans le R.A.A. a été maintes fois discutée, et, si l'on ne meurt pratiquement plus de la maladie de Bouillaud, on en devient encore trop souvent « cardiaque ».

(1) Nous désignerons le Rhumatisme Articulaire Aigu par l'abréviation : R.A.A.

Pourtant, la plupart des auteurs continuent toujours à penser comme G. See (122) que : « le salicylate de soude est de nul effet sur les lésions préalables du cœur, employé au début de la maladie, il peut empêcher l'envahissement des séreuses internes, et en particulier de l'endocarde en enrayant immédiatement la maladie ».

Quoiqu'il en soit, des chercheurs de tous ordres, cliniciens, anatomo-pathologistes, bactériologistes, ont essayé de pénétrer le mystère de cette maladie dont Bouillaud en 1840 avait eu le grand mérite de préciser les rapports étroits avec les localisations cardiaques.

L'anatomie pathologique « ce flambeau de la médecine » (Bouillaud) montra avec Aschow, en 1904, l'existence d'une formation histologique particulière, « le nodule submiliaire », actuellement décrit sous le nom de « nodule d'Aschow Klinge », quasi spécifique de la maladie rhumatismale et unité histologique des nodosités rhumatismales décrites à Lyon par Meynet (96).

Plus récemment, Lutembacher (80) étudia les modifications au niveau des fibroblastes et des fibres collagènes, et les auteurs italiens, avec Gino Frontali (52), montrèrent l'importance des altérations capillaires.

L'hypothèse d'un virus rhumatismal a été soutenue par de nombreux auteurs (Swift en 1939, Copeman en 1944), et le repère de ce virus serait, pour Letulle, le nodule d'Aschow, mais nul encore n'a pu prouver l'existence de cet agent viral. De nombreux autres germes ont été rendus responsables du R.A.A. Nous ne citerons pour mémoire que les « Monadines » de Klebs, les microcoques de Leyden, le mycobacillus synovialis de Chantemesse, le micrococcus arthriticus de Costa et Boyer Cohen, etc... (54).

Il est cependant un microbe qui a retenu l'attention de multiples auteurs, c'est le streptocoque. De nombreux travaux ont essayé de montrer la relation qui paraît souvent évidente, cliniquement, entre le R.A.A. et le streptocoque. Nous ne citerons que la recherche récente des antistreptolysines et antistreptokinases dans le sang des rhumatisants [Mote, Hones (95), Lichty (76), Quinn, Liano (102) aux Etats-Unis ; Bertoye, Carraz, Detolle (4) en France].

Certains même, comme Griffith (61) aux Etats-Unis, n'hésitèrent pas à affirmer que le streptocoque était un germe spécifique directement responsable de la maladie de Bouillaud, et la plupart des auteurs admettent que « le streptocoque joue un rôle déclenchant de première classe dans l'éclosion de la maladie » (Vignon (140)), mais, comme l'écrivit Ravault, « il faut reconnaître que beau-

coup d'obscurités entourent encore l'enchaînement des mécanismes qui se déroulent entre l'agression pharyngée initiale et les réactions tissulaires caractéristiques de la maladie de Bouillaud ».

La pathogénie de cette affection, en effet, est encore loin d'être précisée. Des hypothèses séduisantes jettent une lueur, hélas encore trop faible, sur son mystère. Deux méritent de retenir l'attention, ce sont : la théorie allergique et la théorie endocrinienne. La première se base, d'une part, sur les constatations cliniques [Bezançon, M.P. Weil, Jacquelin, de Genne (6-7), Thiers H. (132-133), et plus récemment, Ravault, Pont, Berthier (109), qui décrivent une maladie de Bouillaud apparue au cours d'un syndrome d'allergie alimentaire], d'autre part, sur des données expérimentales qui ont montré la possibilité de déterminer chez l'animal, par des injections de sérums hétérogènes, des polyarthrites aiguës et des lésions cardiaques avec formations histologiques semblables à celles « du nodule d'Aschow » (Klinge, Rich, Gregory). Dans nombre de cas, l'allergène pourrait être constitué par les toxines streptococciques.

La deuxième théorie, ou théorie endocrinienne de Selye (124-125), qui a inclus le R.A.A. dans le vaste cadre des « maladies d'adaptation », fait intervenir un trouble de la réaction de défense hypophyso-surrénalienne. L'agresseur pourrait être, là encore, le streptocoque hémolytique « A », par l'intermédiaire des nombreuses enzymes qu'il élabore (streptokinase, streptodornase, hyaluronidase, protéinase). « Cette manière de voir, écrit de Genne (54), ne fait que déplacer le problème en laissant la pathogénie du rhumatisme dans le cycle des réactions allergiques ».

Notre ignorance dans l'étiopathogénie du R.A.A. reste donc encore grande, seuls peut-être semblent s'expliquer les phénomènes articulaires par l'intervention de l'enzyme liquéfiante : l'hyaluronidase, découverte par Meyer et Palmer en 1934, et qui ne serait autre que « le spreading factor » de Duran Reynals. Ce facteur de diffusion, d'après Coste et Bourel (40), Seifter, Baeder et Begany (123), augmenterait la perméabilité synoviale et capillaire en entraînant des altérations du ciment intercellulaire et de la substance fondamentale du tissu conjonctif. Il s'avèrerait susceptible (Delau-nay) de détruire les fibrilles de collagène au niveau du tissu conjonctif.

De leur côté, les thérapeutes, à la lumière de ces conceptions nouvelles, cherchent des traitements qui répondraient mieux à ces vues pathogéniques et étiologiques. On comprendra donc les essais

de sulfamides, de pénicilline et autres antibiotiques qui ont été tentés, l'héparinothérapie, dont Donzelot et Kaufmann (47) se font les défenseurs, etc...

La multitude des médications proposées, depuis le salicylate, le gentisate, jusqu'à l'A.C.T.H. et la cortisone, en passant par l'aspirine, le pyramidon et la pyrétothérapie, prouve, d'une part, la lutte acharnée menée contre cette maladie rhumatismale parfois si redoutable, et d'autre part, le fait que l'on n'a pas encore trouvé « le vrai médicament » de la maladie de Bouillaud. Si la découverte de Hench, Kendall et leurs collaborateurs (66-67-68) a fait naître, en 1948, cet espoir et marque, après celle de Stricker et G. See, en 1877, une nouvelle étape capitale dans l'histoire du traitement du R.A.A., on ne peut encore crier victoire. Bien qu'on ne puisse contester la valeur de cette thérapeutique hormonale, qui a déjà fait ses preuves, un certain scepticisme pourtant semble naître quant à son action abortive sur les lésions cardiaques, ce que confirme en particulier l'observation publiée par Pont, Treager et Annino (100).

Kuttner (73) écrit même : « Il faudra encore bien des années avant de savoir si ce traitement hormonal utilisé à temps pourra prévenir les lésions cardiaques ultérieures », et Gonin (57), lors des dernières Assises Départementales du Rhône, conclue en ces termes à ce sujet : « L'hormonothérapie ne représente certainement pas le médicament spécifique du rhumatisme cardiaque. Mais elle possède une certaine efficacité que seuls, la multiplication des cas et le recul, permettront d'apprécier au juste. Inefficace sur l'agent infectieux, elle empêche ou freine les réactions secondes de la phase allergique et permet au mésenchyme et au système cardiovasculaire en particulier, d'attendre, sous son couvert, la constitution d'une immunité relative, ou l'extinction de l'infection. Mais elle reste sans action sur la maladie en soi, dont elle ne fait que masquer les effets, d'où les reprises dès interruption tant qu'évolue en sourdine la maladie rhumatismale. Peut-être partage-t-elle ces propriétés avec les autres médications antirhumatismales, et en particulier les dérivés salicylés (Roskam) et, dans ce cas, mérite-t-elle la préférence, ou n'est-elle qu'une « aspirine coûteuse » ? »

La question de la précocité du traitement se pose donc pour ce puissant agent thérapeutique hormonal, comme pour le salicylate.

Or, c'est dans l'armée, croyons-nous [Camelin et Guibert (16)], que nous sommes le mieux placés pour nous rendre compte de la morbidité cardiaque rhumatismale. A chaque Conseil de Révision,

à chaque visite d'incorporation, nous sommes frappés en effet par la fréquence des lésions valvulaires, séquelles d'affections rhumatismales de l'enfance. En exemple, citons les chiffres donnés par A. Camelin lors des Assises Médicales Départementales le 1^{er} mars 1953 (30) : de 1949 à 1952, 296 jeunes recrues ont été hospitalisées dans le Service de Médecine Générale de l'Hôpital Militaire Des Genettes pour souffles orificiels. Sur ces 296 cas, il fut relevé 109 Insuffisances Aortiques et 20 maladies mitrales. Mais ces chiffres ne reflètent pas encore la réalité exacte, car ils ne comprennent pas, d'une part, les grosses lésions constatées lors des Conseils de Révision, et d'autre part, les cas litigieux tranchés d'emblée au cours des consultations, et A. Camelin conclue : « Un fait cependant se dégage : la très grande fréquence de l'insuffisance aortique post-endocarditique de l'enfance et du jeune âge, la plupart du temps ignorée du sujet, très souvent consécutive à un R.A.A. peu important, insuffisamment, ou pas du tout traité, et parfois vraiment paucisymptomatique, abarticulaire.

« Le corollaire de cette constatation, c'est qu'on ne peut s'empêcher de penser que, mieux connu et suffisamment traité, le R.A.A. de l'enfance et de l'adolescence laisserait sans doute un moins grand nombre de séquelles. Hélas ! les formes inapparentes, abarticulaires, tellement fréquentes, compliquent le problème. »

Il faut donc considérer la relative fréquence du R.A.A. qui est supérieure à celle mentionnée par les statistiques des Centres Hospitaliers, où ne sont envoyés, la plupart du temps, que les cas sévères.

Nous insisterons également sur le fait que le public n'est pas assez averti des dangers « des douleurs rhumatismales chez l'enfant et le jeune », et nous dirons avec J. de Blecourt (8) : « Tout particulièrement, la maladie de Bouillaud doit être traitée dans un Hôpital si l'on veut obtenir sans trop de frais, et en un temps peu éloigné, un résultat thérapeutique raisonnable ».

La nécessité d'une thérapeutique efficace, suffisamment prolongée, entreprise en temps utile, rigoureusement surveillée, nous paraît indispensable si l'on veut éviter davantage les évolutions fatales, et les séquelles, qu'il s'agisse de formes sévères ou d'allure bénigne, car il faut admettre, avec Lutembacher (79), « qu'il n'existe pas de petits rhumatismes ».

Depuis de nombreuses années, dans le Service de notre Maître, nous avons été initiés, d'une part, à l'éducation de notre système

auditif dans la recherche des lésions cardiaques post-rhumatismales, d'autre part, à la conduite d'un traitement intensif de la maladie de Bouillaud.

La salicylothérapie, étudiée minutieusement, et son emploi intraveineux, mis au point dans notre Service [Camelin, Couture et Mlle Cinquin (24)] au cours des années précédentes, reste pour notre Maître, comme pour nombreux autres auteurs, une médication de tout premier ordre dans la maladie de Bouillaud.

De même qu'il y a trois ans, nous expérimentions un dérivé du salicylate, le gentisate de soude [Tary (131)], nos travaux ont porté cette année sur un autre dérivé du salicylate : le Pyrocatechol, dont Michotte (88-89), le premier, en 1951, reconnut l'efficacité dans le R.A.A.

Notre œuvre modeste n'a pas la prétention de révolutionner la thérapeutique, ni de rivaliser avec celle de Hench et ses collaborateurs. Notre but est simplement de montrer, à la suite de Michotte, que ce nouveau dérivé du « vieux salicylate » est au moins aussi actif que ce dernier, sans en avoir les inconvénients. Il est peut-être ainsi, par sa très grande maniabilité et sa tolérance excellente, un médicament utile dans le traitement du R.A.A., dans les cas où l'hormonothérapie ou la salicylothérapie ne pourraient être mises en œuvre pour des raisons diverses.

Nous exposerons dans ce travail une étude des propriétés chimiques et pharmacodynamiques de ce produit, une hypothèse sur son mode d'action, puis, après un bref rappel des premiers essais de Michotte, notre expérimentation clinique proprement dite, et les résultats auxquels nous sommes parvenus.

LE MÉDICAMENT

De 1877 à 1948, le salicylate de soude resta le maître incontesté dans le domaine du R.A.A. Mais, en 1948, Hench et Kendall (66) lui opposèrent un rival sérieux qui fit naître le grand espoir d'avoir enfin à notre disposition un produit plus efficace encore pour juguler cette redoutable affection. Cortisone et A.C.T.H., en effet, firent leur preuve, leur action est incontestablement remarquable dans les cas de R.A.A. les plus sévères ; mais son emploi n'est pas aussi aisé et son prix de revient encore fort élevé.

Aussi le salicylate a-t-il gardé de nombreux adeptes, et est loin d'être tombé dans l'oubli.

Certains auteurs orientèrent alors leurs recherches en vue d'extraire du salicylate de soude le principe actif.

Karl Meyer et Ragan (86), à la lumière des conceptions nouvelles de l'étiopathogénie de la maladie de Bouillaud qui font intervenir un facteur d'agression et de diffusion : l'hyaluronidase, montrèrent que le gentisate de soude, isolé à partir du Salicylate, inhibe *in vitro* la diffusion de cette enzyme, alors que ce dernier ne produisait cette inhibition qu'à de très hautes concentrations [Guerra, 1946 (63-64)]. Ils en font l'agent actif de la médication salicylée. Lowenthal et Gagnon (78), puis Rosenov, Pearson, Dorfman observent que l'acide gentisique seul n'a aucune action antidiffusante sur l'hyaluronidase, et que son pouvoir antihyaluronidasique serait dû à des impuretés provenant de l'oxydation du produit utilisé. La tolérance digestive et neuro-sensorielle, habituellement bonne du gentisate, lui valurent son heure de gloire ; mais, assez rapidement, on se rendit compte qu'il fallait souvent des doses considérables du produit pour juguler les accès rhumatismaux, et que son action était parfois infidèle.

Le gentisate n'était donc pas le seul principe actif du salicy-

late ; l'œuvre de Meyer et Ragan avait eu néanmoins le mérite d'orienter les chercheurs vers la découverte de l'agent actif anti-rhumatismal dans les sous-produits du salicylate, et du gentisate de soude.

C'est ce que fit Michotte à Bruxelles, en 1951, qui demanda à l'Union Chimique Belge d'isoler, à partir des acides salicylique et gentisique, soit une impureté qui s'y trouverait incorporée, soit un sous-produit résultant de leur oxydation.

Morren, Directeur des Services de Recherches de l'Union Chimique Belge, mit en évidence que l'oxydation persulfurique de l'acide salicylique aboutissait à la formation de :

— 77 % d'acide gentisique,

— 8 % d'acide Pyrocatechol 3 Carboxylique,

— traces d'acide 2-4-5 trihydroxybenzoïque,

et que 15 % d'acide salicylique n'étaient pas oxydés (voir tableau 1).

Michotte et ses collaborateurs furent persuadés que cette transformation de l'acide salicylique se réalisait dans l'organisme humain, ce qui fut prouvé par J. Forrest et V. Petrow (51), qui isolèrent, de l'urine de malade traité par l'acide salicylique, de l'acide gentisique et de l'acide Pyrocatechol 3 Carboxylique dans le rapport de 6 à 1.

De même, R.V. Schock et D.I. Tebern (119) trouvèrent, dans les mêmes conditions, de l'acide 2-4-5 trihydroxybenzoïque dont ils démontrèrent, en outre, l'inefficacité dans le R.A.A.

L'expérimentation du Pyrocatechol 3 Carboxylique fut donc entreprise par Michotte (89-90) dans le traitement de la maladie de Bouillaud. Il fit connaître ses premiers résultats dans une communication à la Ligue Française contre le Rhumatisme, le 12 décembre 1951.

Depuis, l'Union Chimique Belge a préparé, à partir du Pyrocatechol 3 Carboxylique, un dérivé, le Diacétyl Pyrocatechol 3 Carboxylique (1).

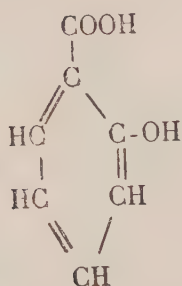
(1) Pour la commodité de l'exposé, nous utiliserons les abréviations suivantes :

P-3-C pour le Pyrocatechol 3 Carboxylique ;

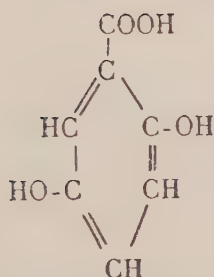
Diacetyl pour le Diacétyl Pyrocatechol 3 Carboxylique.

TABLEAU I

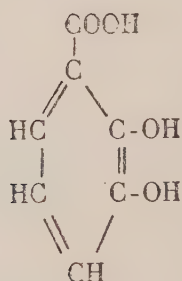
OXYDATION PERSULFURIQUE DE L'ACIDE SALICYLIQUE



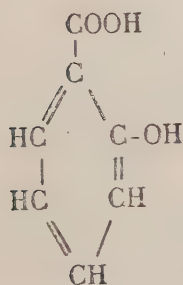
ACIDE SALICYLIQUE



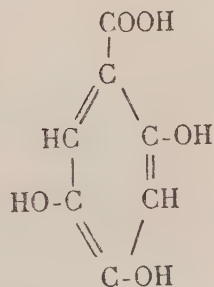
ACIDE GENTIFIQUE = 77 %



ACIDE PYROCATECHOL 3
CARBOXYLIQUE = 8 %



ACIDE SALICYLIQUE
= 15 %



ACIDE 2-4-5-TRIHYDROXY-
BENZOIQUE = traces

I - LE PYROCATECHOL 3 CARBOXYLIQUE

A) Propriétés chimiques :

Le Pyrocatechol est un diphenol, produit solide, cristallisé, fondant à 104°. Il possède une saveur légèrement sucrée, puis astringente. Il est très soluble dans l'eau, l'alcool et l'éther, et il est obtenu habituellement par la distillation sèche des catéchines.

(Voir formule chimique tableau I.)

B) Propriétés pharmaco-dynamiques :

Elles ont été étudiées par Michotte, Pottier et Mlle Lewis (91), qui ont abouti aux résultats suivants :

a) **POUVOIR ANALGÉSIQUE** : Il a été examiné chez le rat, par le procédé de Hardy, Wolff et Goodell, modifié par Ercoli et Lewis (50), et comparé à celui du salicylate et de l'acétate de cortisone. Ce procédé consiste à déterminer le seuil de la douleur, provoquée par la chaleur produite localement, par une résistance chauffante appliquée sur une portion rasée de la peau du dos de l'animal, puis à chercher l'élévation de ce seuil après l'administration per os du médicament au rat.

D'après ces expériences, il fut établi que le P-3-C. n'entraîne une élévation du seuil de la douleur que chez 26 % des rats, à la dose de 1 gr./kg., alors que le salicylate élève ce même seuil, pour la même dose, chez 80 % des animaux en expérience. Par contre, le pouvoir analgésique de l'acétate de cortone se révéla nul chez le rat.

Donc le Pyrocatechol 3 Carboxylate de Na a, expérimentalement, un pouvoir antalgique inférieur à celui du salicylate et supérieur à celui de la cortisone.

b) **POUVOIR ANTITHERMIQUE** : Il a été évalué, chez le lapin, par la méthode de P. Nicolle (96 bis), qui utilise des injections intraveineuses de 7,5 centimètres cubes par kilogramme de macérat stérile de levure de bière.

Chez les animaux témoins, ces injections déterminent une hausse de température d'environ 1,5 degré centigrade, persistant à ce taux en moyenne trois heures et demie, et disparaissant au bout de 5 heures environ.

L'administration, une heure et demie après les injections, de 1 gr./kg. de P-3-C., ou de 1 gr./kg. de salicylate, ou de 0,065 gr./kg. d'acétate de cortisone, amène une défervescence immédiate de la température, et un retour à la normale deux à trois heures après l'injection du macérat de levure de bière.

L'effet antithermique du Pyrocatéchol 3 Carboxylate de Na chez le lapin est donc net, et comparable à celui du salicylate et de la cortisone.

c) **POUVOIR ANTI-INFECTIEUX** : Son étude a été faite chez la souris à l'aide d'injections intrapéritonéales de 0,5 centimètres cubes d'une suspension de pneumocoques (culture diluée au centième). Sur un lot de 20 souris, 5 servirent de témoins, les 15 autres, après injection, reçurent respectivement, par groupes de 5 et par 24 heures, 0,76 gr./kg de Pyrocatéchol, 0,76 gr/kg de salicylate, 0,5 gr/kg d'acétate de cortone. Sur ces 15 souris, 14 crevèrent en 48 heures.

Le Pyrocatéchol 3 Carboxylate de Na, comme le salicylate et la cortisone, a donc un pouvoir anti-infectieux nul, vis-à-vis du pneumocoque.

d) **POUVOIR TOXIQUE** : Il est très faible, et pratiquement nul. La dose maximum en effet, tolérée par le rat, est de 6 grs/kg.

e) **ABSORPTION, CONCENTRATION SANGLINE ET ÉLIMINATION URINAIRE** : L'absorption du P-3-C. se fait uniquement par voie buccale.

Le passage du produit dans le sang, et dans les urines, est rapide. L'étude de la concentration sanguine et de l'élimination urinaire, a été faite uniquement chez l'homme. Michotte et ses collaborateurs ont montré que le concentration sanguine est maximum trois heures après la prise du médicament. Son taux, serait alors de 16 mgr. par litre, pour une ingestion de 1 gramme.

Ils établissent, également, que l'élimination urinaire débute deux heures après cette même prise, se trouve pratiquement terminée 5 heures plus tard, et que, cette perte urinaire se chiffre à 80 %.

De notre côté, nous avons également procédé à plusieurs dosages de P-3-C. dans le sang et les urines.

Ces évaluations portent sur 9 cas. Nous avons utilisé pour ce, la technique mise au point par P. Accoyer, Camelin et Richard (2), pour le dosage de l'acide gentisique dans ces mêmes liquides biologiques. Elle dérive de la méthode employée par Hérissey dans le cas de l'acide salicylique. Elle consiste en un épuisement, par l'éther, du liquide (sérum ou urine) préalablement acidifié par l'acide sulfurique. Le résidu d'évaporation du solvant est redissout dans l'eau, et on évalue optiquement l'intensité de la coloration rouge violette obtenue après addition de chlorure ferrique. Les résultats auxquels nous avons abouti, ne correspondent pas à ceux publiés par Michotte.

1° Le passage du produit dans le sang est très rapide, déjà notable un quart d'heure après l'ingestion. Dans 2 cas, en effet, nous avons montré qu'un quart d'heure après la prise de 1 gramme de P-3-C., la concentration sanguine, était de 25 et 27 mgr/litre (voir tableau 2).

2° La concentration sanguine du P-3-C. est maximum une heure après son absorption. Son taux se situe, pour les 9 cas étudiés, après une ingestion de 1 gramme, entre 24 et 50 mgr. par litre, soit, en moyenne, 38,7 mgr. par litre (voir tableau 2).

3° 4 heures après l'administration de 1 gramme de P-3-C., la fraction sanguine du produit tombe à un chiffre bien inférieur, qui se situe entre 0 et 30 mgr. par litre, soit 16,5 mgr. par litre en moyenne.

4° La concentration sanguine moyenne, pour une dose de 6 gr/24 heures (soit 1 gramme toutes les 4 heures) est de 24 mgr. par litre.

5° L'élimination urinaire commence très rapidement. Dès le premier quart d'heure, ou la première demi-heure qui suit l'ingestion du produit, ce dernier est déjà dosable dans les urines, et s'y retrouve pendant 8 à 9 heures. Pour 1 gramme ingéré, l'élimination est de 0,75 grammes, avec un maximum, vers la troisième heure, se situant aux environs de 0,26 gramme.

Pour une dose de 6 grammes par 24 heures, la quantité de P-3-C., retrouvée dans les urines, dans ce même délai, est en moyenne de 1,91 gramme, soit 32 % du produit absorbé.

f) ELIMINATION SUDORALE : Elle est certaine, car le P-3-C. détermine souvent, dans les 2 à 3 premiers jours du traitement, des sueurs abondantes d'odeur âcre.

T A B L E A U 2
CONCENTRATION SANGUINE
DU PYROCATECHOL 3 CARBOXYLATE DE Na

Heures	8 h. P-3-C. 1 gr. per os	8 h. 1/4	8 h. 1/2	9 h.	10 h. 1/2	11 h.	12 h.
CONCENTRA- TION SANGUINE		1/4 h. après	1/2 h. après	1 h. après	2 h. 1/2 après	3 h. après	4 h. après
Cas 1	0	27	40	50	45	25	20
Cas 2	0	25	40	45	35	20	25

C) Mode d'action :

C'est par la recherche des modifications histologiques et endocrinologiques que pouvait déterminer le Pyrocatéchol 3 Carboxylate de Na. que Michotte (88-90), essaya d'étudier et de comprendre son mode d'action.

a) MODIFICATIONS HISTOLOGIQUES : Par 5 injections intrapéritonéales de 50 mgr. pour 100 grammes et par 24 heures, de P-3-C., de salicylate, ou de 25 cgr. par kilog de cortisone suivant les lots, Michotte obtint les résultats suivants, 10 heures après la dernière injection : Seuls, les rats soumis au Pyrocatéchol et à la cortisone présentent des modifications au niveau de la rate et du testicule, altérations identiques dans les deux cas, qui s'objectivent par une atrophie de la pulpe blanche et des corpuscules de Malpighi, une hypertrophie myeloïde au niveau de la rate, et un défaut de maturation des spermatozoïdes.

Enfin, les surrénales n'ont été le siège d'aucune altération histologique quel que soit le médicament utilisé : Pyrocatéchol, salicylate ou acétate de cortisone, de même que les ganglions, le thymus et la moelle osseuse.

Ces lésions histologiques spléniques et testiculaires présentent un caractère de réversibilité, elles disparaissent, en effet, dans le délai d'une vingtaine de jours.

b) MODIFICATIONS ENDOCRINOLOGIQUES SURRÉNALIENNES : Ces recherches ont porté essentiellement sur les variations de poids de la glande surrénale, de l'ascorbie surrénalienne, et des éosinophiles circulants.

1. *Variations de poids de la glande* : Des injections intrapéritonéales répétées, de 50 cgr. de Pyrocatéchol ou de salicylate, ou de cortisone, furent pratiquées à des rats mâles. Dix-huit heures après la dernière injection, les animaux ayant reçu du Pyrocatéchol 3 Carboxylate de Na présentaient, seuls, une légère augmentation du poids des surrénales.

2. *Variations de l'ascorbie surrénalienne* : En utilisant la même méthode que ci-dessus, le dosage de l'acide ascorbique surrénalien par le procédé de Rose J. H. et Kuether (113), (coloration rouge donnée par l'acide ascorbique en présence de 2-4 dinitrophénylhydrazine en milieu sulfurique), montra que chez tous les rats traités, le taux de l'acide ascorbique était inférieur au taux normal moyen qui, d'après Hartman et Brownell (65), se situe à 399 mgr/kg.

L'abaissement moyen est de 30 %, aussi bien avec le P-3-C. qu'avec le salicylate et la cortisone.

3. *Variations de l'éosinophilie sanguine* : Son étude a été faite chez l'homme et permet de conclure qu'il existe une chute nette du nombre des éosinophiles circulants par mm³. Cette diminution est de l'ordre de 59 %, une heure et demie après l'ingestion de 1 gr. de Pyrocatéchol, et de 57,7 %, 3 heures après cette même prise. Comme la cortisone donc, et le salicylate, le Pyrocatéchol 3 Carboxylate de Na entraîne une baisse du nombre des éosinophiles circulants.

Le Pyrocatéchol aurait-il une action « cortisone like » ?

Champy et Demay (31) à la suite d'une importante série de travaux, publiaient, en 1951, les résultats de leur expérimentation et concluait à l'action « cortisone like » du salicylate. Ayant étudié expérimentalement, eux aussi, en comparaison avec l'A.C.T.H., l'action des salicylates sur la rate, la surrénale du rat, ils montraient les faits suivants :

Les salicylates administrés à dose massive et prolongée, déterminent, sur la rate, une atrophie de la pulpe blanche, une disparition presque complète des corpuscules de Malpighi, mais une hyperplasie du réticulum, sur les surrénales, une hypertrophie notable de la glande, une modification de la zone fasciculée, une diminution de l'ascorbie et du cholestérol surrénaliens.

Somme toute, ces perturbations apportées par le salicylate, au niveau de la rate et des surrénales, étaient identiques à celles produites par l'A.C.T.H.

Les travaux de Michotte d'une part, de Champy et Demay d'autre part, ne concordent donc pas exactement. Si tous sont d'accord sur les altérations histologiques spléniques, c'est au sujet des modifications histologiques surrénaliennes qu'apparaissent les divergences. Michotte, en effet, n'en mentionne aucune, ni avec le Pyrocatéchol, ni avec le salicylate, ni avec la cortisone, alors que Champy et Demay constatent des transformations de la zone fasciculo-réticulée. Michotte pensa alors que l'action « cortisone like » du Pyrocatéchol 3 Carboxylate de Na n'était pas due à une stimulation directe ou indirecte des surrénales par ce produit, puisqu'il n'avait pu mettre en évidence de modifications à leur niveau, mais à des actions périphériques directes, semblables à celles de la cortisone.

Cette hypothèse a poussé l'auteur à reprendre récemment ses expériences sur différents lots de rats, avant et après hypophysec-

tomie, surrénalectomie, travaux qui paraissent corroborer ce point de vue, et l'amènent aux conclusions suivantes :

« Le Pyrocatéchol Carboxylate de Na a une action éosinopénique d'origine indéterminée, mais qui n'est certainement pas due à une hypersécrétion des 17 céto-et 11 oxystéroïdes par la cortico-surrénale, comme le prouve la persistance de ce pouvoir éosinopénique en l'absence de l'hypophyse et de la surrénale, ainsi que lors de l'interruption barbiturique de la liaison hypothalamo-hypophysaire.

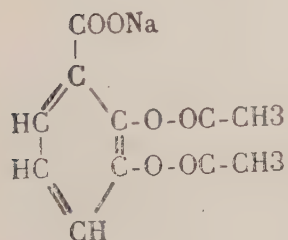
« Le Pyrocatéchol Carboxylate de Na n'a aucune action stimulante soit directe, soit indirecte, sur la cortico-surrénale, comme le prouve l'absence de toute variation significative de l'ascorbie surrénalienne, chez l'animal entier ou hypophysectomisé.

« Le Pyrocatéchol Carboxylate de Na ne remplace pas la sécrétion cortico-surrénalienne, dans le cold-stress, comme le prouve l'absence de survie chez l'animal surrénalectomisé ou hypophysectomisé. »

II - LE DIACETYL PYROCATECHOL CARBOXYLATE DE Na

Ayant constaté expérimentalement sur le rat le faible pouvoir analgésique du Pyrocatéchol 3 Carboxylate de Na, Michotte et les Chimistes de l'Union Chimique Belge cherchèrent un produit voisin de ce dernier, dont l'action antalgique serait plus importante.

Se basant sur le fait que l'acide acétyl salicylique possède cet effet contre la douleur de façon très nette, et qu'il est fréquemment employé dans les rhumatismes, surtout par les Anglo-Saxons, ils réalisèrent une double acétylation du P-3-C., obtenant ainsi un nouveau produit : l'acide Diacétyl Pyrocatéchol 3 Carboxylique utilisé sous la forme de son sel sodique qui répond à la formule suivante :



Son étude pharmacodynamique montre qu'il présente expérimentalement, sur le P-3-C., quelques avantages, à savoir : 1° que son pouvoir antalgique est supérieur (test de Hardy, Wolff, Goodell : 37,5 % des rats ont été analgésiés contre 27 % pour le P-3-C. ; 2° que sa concentration sanguine est plus élevée (46 mgr./litre une heure après l'ingestion de 1 gr.).

Par ailleurs, il possède exactement les mêmes propriétés que le P-3-C, et, ayant repris toutes ses expériences avec ce nouveau dérivé, Michotte aboutit aux mêmes résultats et aux mêmes conclusions.

ESSAIS CLINIQUES

I - TRAVAUX DE MICHOTTE

Les premiers essais du Pyrocatéchol 3 Carboxylate dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu ont été entrepris par Michotte, qui l'utilisa dans 20 cas (89-90).

Pour juger de l'efficacité du traitement, l'auteur choisit les critères suivants :

1) V.S. ⁽¹⁾.

2) Etude de l'E.C.G. ⁽²⁾.

3) Etat clinique, à savoir : douleurs articulaires, température, signes cardiaques stéthoscopiques.

Les doses utilisées furent de 3 gr. par 24 heures, réparties en 6 prises de 50 cgr. toutes les 4 heures, en raison de la rapidité de l'élimination. Cette quantité de 3 grammes par 24 heures fut choisie telle par Michotte, car il pensait, que si le Pyrocatéchol était l'agent actif du salicylate, il devait agir à des doses nettement inférieures. Ce qui fut confirmé : « les 20 cas ont tous répondu immédiatement, et d'une façon favorable au Pyrocatéchol. » (Michotte).

Ses résultats sont les suivants :

1) Dans tous les cas, la V.S. revient à la normale en un temps qui varie entre 12 à 48 jours, soit en moyenne 30 jours.

Trois cas présentèrent une récurrence lors de l'arrêt thérapeutique, récurrence qui céda à la reprise du traitement.

2) Dans 6 cas sur 8, où l'E.C.G. montrait un allongement de PR, ces anomalies de conduction disparurent dans un délai de 14 à 41 jours, soit 26 jours en moyenne.

3) Le retour de la température à son chiffre normal se fait en 48 heures.

(1) V.S. : Abréviation de Vitesse de Sédimentation globulaire.

(2) E.C.G. : Abréviation de Electrocardiogramme.

4) Les arthralgies disparaissent en 5 ou 24 jours, pour les cas extrêmes, soit 12 jours en moyenne.

5) Enfin, les signes cardiaques stéthoscopiques (assourdissement des bruits du cœur) disparaissent dans 5 cas sur 8, dans un délai variant de 8 à 30 jours.

Michotte conclue : « Nous retiendrons donc, en faveur du Pyrocatéchol Carboxylate de Na, dans le R.A.A., une action heureuse qui se manifeste par une chute de la V.S., une action nette sur l'E.C.G. qui se normalise assez rapidement, et une amélioration clinique plus rapide que celle obtenue à l'aide du salicylate et du gentisate. »

* * *

II. - NOTRE EXPÉRIMENTATION CLINIQUE ⁽¹⁾

Elle porte sur : — 3 cas suivis dans le Service de Monsieur le Professeur Ravault (Hôpital Edouard-Herriot, Lyon) ;

— 3 cas étudiés à l'Hôpital Militaire d'Alger dans le Service de Monsieur le Médecin Commandant Ferrand ;

— 9 cas soignés en Allemagne dans le Service de Monsieur le Médecin Commandant Morel ;

— 30 cas de R.A.A. traités dans le Service de Médecine du Professeur Agrégé Camelin (Hôpital Militaire Des Genettes, Lyon).

Sur ce total de 45 maladies de Bouillaud, il y a lieu de faire la distinction, entre celles où fut utilisé le Pyrocatéchol 3 Carboxylate de Na, soit 33 cas, et celles où fut instituée une thérapeutique par le Diacétyl Pyrocatéchol Carboxylate de Na, soit 12 cas.

A) OBSERVATIONS PROVENANT DU SERVICE DE MONSIEUR LE PROFESSEUR RAVAUULT :

Observation I. — Georges BU..., 19 ans.

Antécédents : R.A.S.

L'affection débute 1 mois avant l'entrée à l'hôpital, par des pous-

(1) Nous tenons à remercier ici le Laboratoire UCEPHA qui s'est mis à notre entière disposition pour nous approvisionner en Pyrocatéchol.

sées d'arthralgies polyarticulaires, avec température oscillant entre 38°2 et 37°8, et quelques jours de rémission entre les phases aiguës. Traitement à domicile par salicylate per os 4 grammes par jour sans repos absolu au lit.

A l'entrée : tableau typique, température 38°5, pouls 100, pâleur mais bon état général, V.S. 45 mm/heure.

— articulations : coudes, poignets, chevilles sont douloureux, nettement inflammatoires.

— cœur : R.A.S. — E.C.G. normal.

Traitement : P-3-C : 5 grammes par jour, pendant 10 jours, puis

4	—	—	—	10	—	enfin
3	—	—	—	10	—	

soit au total : 120 grammes pendant 30 jours.

Bonne tolérance. Chute de la température au deuxième jour. Apyrexie au quatrième jour.

Revu deux mois après : — pas de récurrence.

— pas de signes cardiaques.

Observation II. — Jean-Pierre V..., 27 ans.

Deuxième récurrence probable de R.A.A. Primo-invasion qui se situerait à l'âge de 12 ans, avec première récurrence à 18 ans.

Début de l'affection deux mois avant l'entrée, poussées polyarticulaires avec température autour de 38°, prédominant aux pieds et aux poignets avec exacerbation nocturne.

Echec du traitement salicylé et du repos à domicile.

A l'entrée : bon état général.

— température 38°3, pouls 85, V.S. 70 mm/h.

— cœur : R.A.S. — E.C.G. normal.

articulations : genoux, poignets, chevilles légèrement œdématisés pas très douloureux.

Traitement : 1) P-3-C. 5 grammes pendant 10 jours : aucune influence nette sur la température et les algies.

6 grammes pendant 4 jours : légère chute thermique (37°8-38°), peu de modifications des douleurs.

7 grammes pendant 2 jours : pas de signe d'intolérance, persistance de la température, disparition imparfaite des arthralgies.

2) Il est alors institué un traitement à l'A.C.T.H. à raison de 200 mg. par jour pendant 6 jours, puis par doses décroissantes jusqu'à un total de 3 grammes. L'amélioration fut immédiate : apyrexie, disparition des arthralgies. V.S. 4 mm/h.

Revu deux mois après : — aucune récurrence.

— cœur : R.A.S.

Observation III. — Marcel BET..., 32 ans.

Antécédents : pas de crise franche, mais des algies articulaires fréquentes précédées d'angines.

Fut considérée d'abord comme une maladie de Bouillaud, mais devant l'échec du salicylate, l'allure traînante des arthralgies et leur peu de mobilité, on pensa à un rhumatisme subaigu.

A l'entrée : bon état général,

— température 37°8, pouls 80, V.S. 80 mm/h.

— articulations : algies articulaires n'épargnant que les hanches (et persistant depuis 6 semaines environ). Léger œdème des poignets.

— cœur : R.A.S. — E.C.G. normal.

Traitement : 1) Essai du P-3-C. : 6 grammes pendant 4 jours : aucune modification de la température et des douleurs, légère gêne épigastrique, puis 7 grammes pendant 2 jours : aucun résultat.

2) A ce moment, traitement par l'A.C.T.H. (dose totale de 3 grammes) : bonne réponse.

Mais le malade est revenu dans le Service 4 mois plus tard, porteur d'une I.A. (1) et d'une nouvelle crise polyarticulaire ; il s'agissait donc bien d'une maladie de Bouillaud.

Interprétation : Dans l'observation I, il s'agit d'un jeune de 19 ans présentant une crise articulaire aiguë franche, qui a bien réagi au Pyrocatéchol 3 Carboxylate de Na (comme nos jeunes soldats âgés de 20 à 22 ans).

Peut-on conclure à un échec de ce médicament chez les deux autres malades ?

Dans le cas II, cet échec paraît certain puisque après 16 jours de traitement à une dose quotidienne moyenne de 5 grammes, la température et les arthralgies ont persisté. Mais il y a lieu de tenir compte de ce que, d'une part, le sujet était âgé de 27 ans, d'autre part, que l'affection avait débuté deux mois avant l'entrée, pendant lesquels le repos et la médication salicylée à domicile, probablement insuffisants, avaient été inefficaces.

Dans le cas III, il s'agit également d'un sujet âgé de 32 ans, dont l'affection évoluait depuis 6 semaines environ. Le diagnostic de maladie de Bouillaud ne fut fait que rétrospectivement par l'apparition, quatre mois plus tard, d'une récidive et d'une I.A. Pourtant, ce malade n'a été traité au P-3-C. que pendant 6 jours au début, puis fut mis à l'A.C.T.H. dont il reçut une dose nettement suffisante (3 grammes). L'A.C.T.H. n'a donc pas empêché l'apparition d'une récidive et d'une endocardite, signée par l'I.A., décelée 4 mois après la fin du traitement hormonal.

En outre, ces deux cas nous montrent qu'il est difficile d'espérer, avec quelque agent thérapeutique que ce soit, une stabilisation rapide et durable de la maladie de Bouillaud quand le diagnostic

(1) I.A. : Abréviation de Insuffisance Aortique.

a été porté trop tardivement, quand le traitement d'attaque de la première crise ou de la première récurrence a été trop tardif, mal conduit, ou insuffisant. Robin, Coste et Oury (111-35) confirment cette opinion en ces termes : « La précocité du traitement est probablement un élément capital de son succès ; en l'appliquant avant l'atteinte cardiaque ou à son stade initial, on peut espérer prévenir une séquelle cardiaque. »

B) OBSERVATIONS RECUEILLIES DANS LE SERVICE DE MONSIEUR LE MÉDECIN COMMANDANT FERRAND (Hôpital Militaire Maillot, à Alger) :

Trois cas ont été traités dans ce service, dont 2 par le P-3-C. et 1 par le Diacétyl.

Les deux cas traités par P-3-C. concernent deux R.A.A. de Primo-invasion chez des jeunes de 22 ans, avec crise franche, arthralgies, œdème inflammatoire au niveau des deux genoux, chez l'un d'eux, et au niveau de la cheville gauche et du genou gauche avec hydarthrose, chez l'autre, assourdissement des bruits du cœur, V.S. à 62 et 65 mm./h., température à 38°2 et 38°5.

Le traitement au P-3-C. est institué à raison de 3 grammes par jour. La température cède rapidement en 1 et 4 jours. Les arthralgies disparaissent en 4 et 6 jours, la V.S. se normalise en 19 et 22 jours. L'assourdissement des bruits du cœur disparaît en 8 et 15 jours, aucune lésion valvulaire n'apparaît. Il ne fut pas constaté d'intolérance au médicament.

Enfin, dans le 3^e cas (R.A.A. de Primo-invasion chez un jeune), traité par le Diacétyl à raison de 4 gr. par 24 heures, la sédation des douleurs était incomplète au 6^e jour, les signes cardiaques s'accroissaient, et la V.S. remontait. Le Diacétyl Pyrocatechol Carboxylate de Na se révéla donc inefficace.

C) OBSERVATIONS PROVENANT DU SERVICE DE MONSIEUR LE MÉDECIN COMMANDANT MOREL (Allemagne) :

Neuf malades atteints de R.A.A. ont été traités uniquement par le Diacétyl Pyrocatechol 3 Carboxylate de Na.

Ces neuf cas se répartissent ainsi :

a) 5 formes polyarticulaires généralisées, intenses, avec prédominance aux membres inférieurs, sans atteinte cardiaque décelable.

Cas FR...		6 jours de Diacétyl (18 gr.)	3 gr./24 heures
Cas DEL...	...	20 —	— (60 gr.) —
Cas PL...		26 —	— (78 gr.) —
Cas PA...		28 —	— (84 gr.) —
Cas DEB...	...	28 —	— (84 gr.) —

Dans ces cinq cas : — sédation des douleurs variant entre 24 heures et 3 jours francs (48 heures en moyenne).

— disparition complète des algies en 4 à 6 jours.

— reprise légère et fugace des douleurs en cours de traitement entre le 10^e et le 25^e jour.

— chute de la fièvre variable du 4^e jour (Cas FR...), au 10^e jour (Cas PA...), au 18^e jour (Cas DEL...).

— action sur la V.S. très nette, baisse régulière des chiffres (cas FR... 135/140 mm/h. - 75/100 mm/h. en 6 jours), (cas DEL... 83/117 mm/h. - 50/91 mm/h. - 17/38 mm/h.).

— parfaite tolérance digestive.

— absence de signes cardiaques séquellaires dans la convalescence de ces cinq formes.

Dans un cas (Cas FR...) le Diacétyl a été suspendu au 6^e jour, en raison de l'apparition d'un œdème dorsal des deux mains et poignets, indolore et transitoire. Il n'est pas certain que le médicament en fut la cause ; l'œdème a régressé en deux jours, après suspension du Diacétyl. Aucun autre signe d'intolérance.

b) 4 formes polyarticulaires fugaces et légères avec V.S. élevée et intégrité cardiaque.

Cas TH...		30 jours de Diacétyl (90 gr.)	3 gr./24 heures
Cas PR...		14 —	— (42 gr.) —
Cas DEC...	..	4 —	— (12 gr.) —
Cas LE...		4 —	— (12 gr.) —

Dans ces 4 cas : — arrêt des douleurs en deux jours, avec reprise très passagère à la fin du premier mois (algies erratiques).

— chute de la fièvre en 4 à 10 jours.

— baisse régulière de la V.S., parfois très rapide (cas PR... 70/90 mm/h. au 3^e jour - 7/30 mm/h. au 12^e jour), parfois lentement (cas TH... de 10 en 10 jours : 75/120 mm/h. - 35/65 mm/h. - 40/75 mm/h. - 10/30 mm/h.).

On peut donc conclure que dans ces neuf cas de R.A.A. francs, ou légers, sans atteinte cardiaque, le Diacétyl Pyrocatechol 3 Carboxylate de Na a été efficace à la dose de 3 grammes par 24 heures et n'a entraîné aucun phénomène d'intolérance.

D) ESSAIS CLINIQUES DU PYROCATECHOL, EFFECTUÉS DANS LE SERVICE DE MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. CAMELIN (Hôpital Militaire d'Instruction Des Genettes).

Nous avons traité 30 rhumatisants, 28 reçurent du P-3-C., 2 du Diacétyl. D'autre part, ces cas se divisent en 20 primo-invasions et 10 récidives. La majorité de nos malades étaient des jeunes de 20 à 22 ans, un seul avait 28 ans et deux étaient des enfants de 7 ans.

Nous avons suivi nos rhumatisants aussi minutieusement que possible, surveillant leur traitement et l'évolution de la maladie en mettant en œuvre le maximum d'examens dans les limites de nos possibilités.

1° Surveillance du traitement :

Naturellement, nous avons porté notre attention journallement sur la température, le pouls, sur les phénomènes articulaires. L'exploration cardiaque stéthacoustique fut bi-quotidienne, cherchant à déceler les moindres variations.

Mais, nous ne nous sommes pas bornés à ces examens cliniques journaliers, nous nous sommes adressés à d'autres examens qui nous ont parus indispensables. Coste (39) n'écrit-il pas au sujet du traitement du R.A.A. par la cortisone : « La surveillance des effets cliniques est d'ailleurs insuffisante ; elle doit être doublée d'une surveillance biologique absolument essentielle pour juger de l'évolutivité du R.A.A. » Ce conseil est valable quelque soit l'agent thérapeutique utilisé, c'est pourquoi :

— *Pour juger de l'évolution de la maladie*, nous avons pratiqué, utilisant la méthode de Westergreen, une mesure de la V.S. tous les jours dans les 3 ou 4 premiers jours du traitement, puis tous les 2 ou 3 jours par la suite.

Si, en effet, l'élévation de la V.S. n'a pas de valeur spécifique dans la maladie de Bouillaud, pour laquelle cependant, associée aux autres signes cliniques parfois frustes, elle reste un élément d'appoint appréciable dans le diagnostic, la surveillance de celle-ci, au cours de l'affection, est essentielle pour juger de l'évolution et de l'efficacité du traitement. Elle est le reflet sanguin commode à apprécier du R.A.A., et suit fidèlement tous ses caprices. Tous les

auteurs s'accordent pour reconnaître la valeur de ce test, et J.-J. Dubarry (48) écrit : « Dans toute crise de R.A.A. la courbe de sédimentation est superposée à l'évolution de la crise..., il faut répéter la sédimentation globulaire à des intervalles, variables selon le cas considéré, pour établir une courbe qui permet, seule, d'apprécier l'évolution de la maladie. »

— *La recherche du taux de fibrine dans le sang fut également poursuivie dans un grand nombre de cas. Le dosage de la fibrinémie a été pratiqué en moyenne tous les 8 à 10 jours, avec une détermination initiale de son taux dans les premières 48 heures.*

On sait que Bezançon, Weil et Guillaumin (5) avaient montré que les variations de la fibrinémie au cours du R.A.A. apparaissaient comme superposables à celles de la V.S. Pourtant, récemment, Curtarelli, Tansini et Bartesaghi (44), ont prétendu que l'abaissement de la fibrinémie est indépendante de la durée du traitement et des doses employées, qu'il s'agisse du salicylate ou de la cortisone.

— *Expérimentant un nouveau produit dérivé du salicylate, dont nous connaissions les intolérances possibles, nous avons cherché à nous rendre compte de quelle façon il était accepté et toléré par l'organisme. Nous avons surtout étudié sa tolérance sanguine et rénale, et pour ce, nous nous sommes adressés aux examens suivants :*

a) dans le domaine sanguin : réserve alcaline, taux de prothrombine, formule et numération ont été surveillés tous les 10 ou 15 jours, et même plus fréquemment, suivant les cas.

b) dans le domaine rénal, la recherche du sucre et de l'albumine a été fréquente, la diurèse a été notée quotidiennement, et l'étude du sédiment urinaire pratiquée tous les 15 jours environ, ou plus fréquemment dans les cas où ce dernier était modifié dès l'entrée.

— *Enfin, aussi souvent que cela nous a été possible de le faire, le cœur de nos malades fut exploré par l'électrocardiographe. Malheureusement, par suite d'incidents techniques, il nous fut impossible de faire des E.C.G. systématiques et répétés.*

2° Conduite du traitement :

1) LE REPOS au lit, repos absolu, a été obligatoire pour tous nos malades. Certes, dans les cas aigus, il n'a pas été besoin de l'im-

poser, mais dès que les arthralgies avaient disparu, ou dans les cas à manifestations peu intenses, c'est alors qu'il a fallu user d'autorité, et ceci jusqu'à la normalisation de la V.S.

Le repos, en effet, est un élément capital dans le traitement du R.A.A., et un des premiers facteurs de guérison. Levrat et Brette (74) le rappellent en ces termes : « Il faut insister sur l'importance du repos ; cette notion, bien que classique, est souvent négligée, et cependant le repos garde une importance capitale dans le traitement du R.A.A. Il faut exiger le repos au lit, même pour les formes bénignes, et ceci jusqu'à la disparition de la température et la normalisation de la V.S. ».

2) LE RÉGIME : Aucune alimentation spéciale ne nous a paru utile à prescrire avec le Pyrocatéchol. Au plus, pendant les deux ou trois premiers jours, un petit régime à base de purée, viande hachée, lait, tisane, a été institué.

D'ailleurs, le plus souvent au début de la phase aiguë, et avant que le médicament ne commence son effet, le malade est anorexique et ne réclame que lait ou tisane.

3) ADMINISTRATION DU PYROCATÉCHOL : Nos premiers malades ont été traités avec une dose journalière voisine de celle utilisée par Michotte, à savoir : 4 grammes par 24 heures, répartis toutes les 4 heures, soit : 0,5 gramme ou 1 comprimé à chaque prise. Mais ces doses nous ont paru insuffisantes étant donné la concentration sanguine relativement faible obtenue une heure après l'absorption de 1 gramme du produit. Aussi avons-nous utilisé, assez rapidement des quantités plus fortes, à savoir : 6 grammes par 24 heures, soit 1 gramme toutes les 4 heures. Enfin, chez nos derniers malades, nous avons prescrit 12 grammes par jour, soit 2 grammes toutes les 4 heures, ou 1 gramme toutes les 2 heures.

Dans les premiers jours, quelle que soit la dose employée, le médicament a été administré jour et nuit par prises fractionnées. Au bout de quelques jours, lorsque la V.S. se trouvait suffisamment influencée, nous avons suspendu l'administration nocturne du médicament et réparti les comprimés entre 6 ou 7 heures du matin et 21 ou 22 heures, ne troublant plus ainsi le sommeil des malades. La prescription quotidienne du médicament a été poursuivie jusqu'à la normalisation de la V.S. et nous avons attendu d'obtenir un couple de chiffres normaux à trois ou quatre jours d'intervalle pour suspendre le traitement, et en même temps autoriser le lever,

appliquant ainsi les conseils de Dubarry (48) : « lorsque la V.S. est redevenue normale, on peut, non seulement permettre le lever, mais aussi cesser le traitement salicylé ».

La quantité journalière de Pyrocatechol n'a pas été la même tout au long du traitement. Progressivement, nous avons réduit les doses. Nous nous sommes basés, pour cette diminution de la posologie, sur le chiffre de la V.S., attendant une chute nette de cette dernière pour passer de 6 à 4 grammes ou de 12 à 6 grammes par 24 heures. Puis, un nouvel abaissement, relativement plus faible par rapport au précédent, nous amenait enfin, à des doses de 3 et 4 grammes par 24 heures (cf. les planches).

Enfin, l'absorption du Pyrocatechol 3 Carboxylate de Na qui a toujours été bien accepté par nos malades, est facile et n'a pas demandé de précautions particulières, les comprimés sont, soit avalés directement, soit préalablement dissous dans un verre d'eau pure ou d'eau minérale.

3° Nos observations :

Nous les avons résumées dans les tableaux qui suivent, afin de mieux mettre en évidence, pour chacun des cas, les différents résultats cliniques et biologiques auxquels nous sommes parvenus, et les différents examens que nous avons pratiqués dans la surveillance du traitement.

Chaque résumé d'observation figurant dans ces tableaux est divisé en trois parties numérotées respectivement : 1, 2, 3.

Dans la première division (-1-), nous avons mentionné les résultats de nos examens cliniques et biologiques pratiqués à l'entrée ou dans les 48 premières heures.

Dans la deuxième division (-2-), nous avons noté les modifications des résultats ci-dessus au cours du traitement, mettant en général en évidence le temps qu'a nécessité la normalisation des signes cliniques, et les chiffres donnés par les examens biologiques au cours de la surveillance du traitement. Ceux mentionnés dans la colonne « température », correspondent aux jours à partir desquels cette dernière est restée rigoureusement normale. Ceux qui figurent dans la colonne « V.S. », pour cette même division, traduisent le taux de la sédimentation globulaire après une chute notable, nettement appréciable. Enfin, dans la colonne « Pouls »

sont inscrits les nombres correspondant au minimum de pulsations obtenues au cours du traitement.

Dans la troisième division, (- 3 -), figurent les résultats des différents examens obtenus à la fin du traitement ou dans les quelques jours qui la précèdent ou la suivent.

4° Effets du traitement au Pyrocatéchol :

1) ACTION DU TRAITEMENT SUR LES SYMPTOMES FONCTIONNELS GÉNÉRAUX :

La fièvre est indiscutablement influencée par le Pyrocatéchol. Dans tous les cas, cet effet s'est manifesté assez rapidement. Dès les premières 24 heures du traitement, on note déjà un abaissement net de la température, et cette dernière revient à un chiffre normal en **3 à 4 jours** en moyenne.

Dans les cas les plus favorables on a noté une apyrexie totale au 2^e jour du traitement (cas 8, 14, 15, 21). Même chez les malades où la température s'élevait à 39° et plus, (cas 6, 17, 14, 21, 23, 29), la chute a été rapide et s'est faite dans un délai de 2 à 5 jours.

Seuls, deux rhumatisants ont présenté une fièvre qui n'a cédé qu'aux 6^e et 8^e jours (cas 13, 27), s'abaissant néanmoins progressivement chaque jour, et dessinant une courbe en lysis.

Ces chiffres sont pratiquement superposables à ceux obtenus par les traitements salicyliques, gentisiques et hormonaux, et qui figurent dans les exposés de Hench (66), Duchesnay (49), Coste et Oury (35).

L'apyrexie, une fois obtenue, a persisté jusqu'à la fin du traitement et après sa suspension, sauf dans les cas où est apparue une affection intercurrente :

— *Cas 22* où, au 11^e jour de la maladie, on nota l'apparition de lésions impétigineuses au niveau des mains ;

— *Cas 16* qui présenta une affection grippale au 19^e jour ;

— *Cas 17* où l'on constata une pyodermite de la face au 18^e jour de traitement ;

— *Cas 28*, sujet qui eut une récurrence d'otite ancienne au 23^e jour de la maladie.

Ces faits confirment les données de Laboratoire, montrant que le Pyrocatéchol n'a aucun pouvoir anti-infectieux, et nous pouvons transposer au Pyrocatéchol ce que Coste et Oury (35) écrivent

Des Genettes

Tableau récapitulatif des 30 observations

NOM -- AGE du malade. DATE d'entrée à l' HOPITAL.	PRIMO- INVASION ou RÉCIDIVE MODE de la DÉBUT de la MALADIE. Nombre de jours avant l'entrée à l'HOPITAL.	SIGNES CLINIQUES									
		1 — A l'entrée ou au début du traitement 2 — Evolution au cours du traitement. 3 — A la sortie ou en fin de traitement.									
		ÉTAT GÉNÉRAL	PHÉN. ARTICULAIRES				CŒUR		TEMPÉRATURE	POULS	
Arthralgies	Tuméfactions articulaires chaleux.		Rougeurs et Erythèmes locaux.	Hydarthroses	Auscultation	E. C. G.					
Cas N° 1 DUM. Henri 21 ans entré le 30-4-52	RÉCIDIVE arthralgies 6 j. av. l'entrée. Primo-invasion en 1945.	1	B.	+	Genou, cheville droits	0	0	I. A.	—	38° 2	80
		2	B.	0 au 2° j.	0 au 2° j.	0	0	I. A.	—	36° 8 au 3° j.	70
		3	B.	0	0	0	0	I. A.	—	36° 9	70
Cas N° 2 BEL. Henri 28 ans entré le 25-6-52	PRIMO-INVASION arthralgies 15 j. av. l'entrée.	1	B.	++	chev. D. et G.	chev. D. G.	0	I. A.	—	38° 6	94
		2	B.	0 au 2° j.	0 au 3° j.	0 au 2° j.	0	I. A.	—	37° au 3° j.	60 au 2° j.
		3	B.	0	0	0	0	I. A.	—	36° 6	72
Cas N° 3 BOU. And. 21 ans entré le 8-7-52	PRIMO-INVASION angine fébrile 10 j. av. l'entrée.	1	AB.	++	genoux chev. D. G.	0	0	0	—	38°	90
		2		0 au 5° j.	0 au 3° j.	0	0	0	—	37° au 3° j.	48 au 7° j.
		3	B.	0	0	0	0	0	—	36° 6	70
Cas N° 4 RIG. Henri 20 ans entré le 30-7-52	PRIMO-INVASION Début la veille de l'entrée : arthralgies température.	1	B.	++	chev. D. G.	chev. D.	0	0	—	33° 2	80
		2	B.	0 au 3° j.	0 au 2° j.	0 au 2° j.	0	0	—	37° au 3° j.	60 au 6° j.
		3	B.	0	0	0	0	0	—	36° 8	64
Cas N° 5 ROZ. Pie 21 ans entré le 2-8-52	RÉCIDIVE arthralgies et température la veille de l'entrée. Primo-invasion en 1947.	1	B.	+	genou G	0	0	0	—	33°	80
		2	B.	0 au 4° j.	0 au 2° j.	0	0	0	—	37° 1 au 5° j.	52 au 10° j.
		3	B.	0	0	0	0	0	—	37°	72
Cas N° 6 BOB. René 21 ans entré le 29-9-52	PRIMO-INVASION angine fébrile 15 j. av. l'entrée.	1	M.	+++	genoux D. G. chev. pied D.	genou chev. D.	0	Ass.	—	39° 5	94
		2		0 au 5° j.	0 au 4° j.	0 au 2° j.	0	0 au 8° j.	N. le 9° j.	36° 8 au 4° j.	50 au 7° j.
		3	B.	0	0	0	0	0	—	37°	64

R. A. A. traités par le Pyrocatéchol

en mm/h. — 1 ^{re} et 2 ^e heure	SIGNES OLOGIQUES		1 — A l'entrée ou au début du traitement. 2 — Evolution au cours du traitement. 3 — A la sortie ou en fin de traitement.							TRAITEMENT							VISITES de après 1 ou 9 mois	
	SANG			URINES				AVANT L'ENTREE	PYROCATECHOL			INCID. INTOLERANCES	MEDICATIONS ASSOCIEES	REGIME	CŒUR	VITESSE de SEDIMENTATION		
	Fibrinémie en gr/l.	Taux de Pro- thrombine (T. de QUICK)	Formule et numération sanguine	Réserve Alcaline.	Sucré et Albumine	Bilirèse en litres par 24 heures	Sédiment urinaire		Dose totale en grammes.	Dosé en gram- mes par 24 heures	Durée totale du trait. en jours							
50	—	—	G.B. 7.000 G.R. 4.550.000 Form. normale	—	0	N.	—	0				0	0	0	I. A. 2/4 2 mois après la fin du traitem't.			
32 our.	—	—	—	—	0	N.	—		44	11 j. à 4	11							
40	—	—	—	—	0	N.	—											
80	—	—	—	—	0	N.	—	0					0	0	0	Non revu		
85 our.	—	—	—	—	0	N.	—		41	11 j. à 4	11							
8	—	—	—	—	0	N.	—											
35	—	—	—	—	A = +	0,8	—	sali. 8 g/l. pend. 8 j.					0	0	0	0 3/10 2 mois après la fin du traitem't.		
5 jour	—	—	—	—	A = 0 au 12 ^e j.	1,5 au 7 ^e j.	—		80	20 j. à 4	20							
	—	—	—	—	0	1,4	—											
0	—	—	—	—	0	0,5	—	0					0	0	0	0 3/9 1 mois après la fin du traitem't.		
5 our.	—	—	—	—	0	1,3 au 11 ^e j.	—		66	6 j. à 6	14							
	—	—	—	—	0	N.	—			6 j. à 4 2 j. à 3								
25	—	—	—	—	0	0,5	—	0					0	0	0	0 7/22 1 mois après la fin du traitem't.		
our.	—	—	—	—	0	1,2 au 4 ^e j.	—		56	6 j. à 6	11							
0	—	—	—	—	0	1,2	—			5 j. à 4								
0	—	—	G.B. 8.000 G.R. 4.275.000 form. normale	—	0	N.	0	0					0	0	0	0 6/12 2 mois ap. la fin du traitement.		
j.	—	—	G.B. 6.000 G.R. 4.800.000 form. normale	—	0	N.	0		210	29 j. à 6	38							
	8,33	120 %	—	—	0	N.	0			9 j. à 4								

NOM - AGE du malade. DATE d'entrée à l' HOPITAL	PRIMO- INVASION ou RÉCIDIVE MODE de DÉBUT de la MALADIE. Nombre de jours avant l'entrée à l'HOPITAL.	SIGNES CLINIQUES										1 - A l'entrée ou au début du traitement. 2 - Evolution au cours du traitement. 3 - A la sortie ou en fin de traitement.		
		ÉTAT GÉNÉRAL	PHÉN. ARTICULAIRES				CŒUR		TEMPÉRATURE	POULS				
			Arthralgies	Tuméfactions articulaires chaleur.	Rougeurs et Erythèmes locaux.	Hydarthroses	Auscultation	E. C. G						
Cas N° 7 MAD. Maur. 20 ans entré le 1-10-52	RÉCIDIVE légère 3 j. après le trait. de la Primo-invas. par salicylate I. V.	1 B. +	poignet D.	poignet D.	0	0	0	—	38° 4	98				
		2 B.	0 au 3° j.	0 au 2° j.	0 au 3° j.	0	0	—	37° au 3° j.	60 au 8° j.				
		3 B.	0	0	0	0	0	—	36° 6	70				
Cas N° 8 ER. M. Th. 7 ans entrée le 13-10-52	PRIMO-INVASION angine fébrile 12 j. av. l'entrée.	1 AB. ++	genou G. chev. D.	0	0	0	0	—	37° 8	108				
		2	0 au 4° j.	0 au 4° j.	0	0	0	—	36° 8 au 2° j.	64 au 3° j.				
		3 B.	0	0	0	0	0	—	36° 9	80				
Cas N° 9 PET. Gilb. 21 ans entré le 2-11-52	PRIMO-INVASION appendicite suivie d'intervention puis angine fébile 9 j. av. l'entrée.	1 AB. +++	genou D.	genou D.	genou D.	Ass.	—	37° 8	90					
		2	0 au 2° j.	0 au 2° j.	0 au 2° j.	0 au 3° j.	0 au 5° j.	—	36° 8 au 3° j.	54 au 5° j.				
		3 B.	0	0	0	0	0	—	37°	80				
Cas N° 10 FOU. Rog. 21 ans entré le 4-11-52	PRIMO-INVASION angine fébrile 12 j. av. l'entrée.	1 M. +++	genou chev. G.	chev. D. G.	0	Ass.	N.	38° 6	120					
		2	0 au 3° j.	0 au 4° j.	0 au 2° j.	0	I. A. au 6° j.	N.	37° au 4° j.	54 au 8° j.				
		3 B.	0	0	0	0	I. A.	N.	36° 6	70				
Cas N° 11 ROS. Narc. 21 ans entré le 22-11-52	PRIMO-INVASION angine 15 j. av. l'entrée.	1 M. +++	0	0	0	Ass.	N.	37° 8	90					
		2	0 au 4° j.	0	0	0	I. A. au 7° j.	N.	36° 8 au 3° j.	44 au 6° j.				
		3 B.	0	0	0	0	I. A.	N.	37°	78				
Cas N° 12 AV. And. 21 ans entré le 29-11-52	RÉCIDIVE légère, arthralgies 9 j. av. l'entrée (Primo-invasion en 1946).	1 B. ++	coude D.	0	0	0	—	37° 4	70					
		2 B.	0 au 6° j.	0 au 4° j.	0	0	0	—	37° au 2° j.	58 au 4° j.				
		3 B.	0	0	0	0	0	—	37°	60				

{ 1 — A l'entrée ou au début du traitement.
 { 2 — Evolution au cours du traitement.
 { 3 — A la sortie ou en fin de traitement.

VISITES
de **CONTROLE**
après 1 ou

[illegible]

NOM - AGE du malade. DATE d'entrée à l' HOPITAL.	PRIMO- INVASION ou RÉCIDIVE MODE de DÉBUT de la MALADIE. Nombre de jours avant l'entrée à l'HOPITAL.	SIGNES CLINIQUES										1 — A l'entrée ou au début du traitement. 2 — Evolution au cours du traitement. 3 — A la sortie ou en fin de traitement.	
		ETAT GENERAL	PHÉN. ARTICULAIRES				CŒUR		TEMPÉRATURE	POULS			
			Arthralgies	Tuméfactions articulaires chaleur	Rougeurs et Erythèmes locaux.	Hydarthroses	Auscultation	E. C. G.					
Cas N° 13	PRIMO-INVASION	1	M.	+++	chev. D.G.	chev. G.	0	Frot.	T. di- croite appl.	38° 8	120	N.	
PAUL. Rem.	arthralgies												
21 ans	15 j. av. l'entrée	2		0 au 9 ^e j.	0 au 4 ^e j.	0 au 2 ^e j.	0	I. A. au 10 ^e j.	N. au 19 ^e j.	36° 8 au 6 ^e j.	70 au 8 ^e j.		
entré le 27-12-52		3	B.	0	0	0	0	I. A.	N.	36° 5	68		
Cas N° 14	RÉCIDIVE	1	B.	0	0	0	0	I. A.	N.	39°	100	N.	
LAB. Jean	légère abarticu- laire, température à 39° 2 jours av. l'entrée	2	B.	0	0	0	0	I. A.	N.	36° 8 au 2 ^e j.	70 au 4 ^e j.		
22 ans	Primo-invasion en nov. 1952.	3	B.	0	0	0	0	I. A.	N.	36° 8	80		
entré le 6-1-53													
Cas N° 15	RÉCIDIVE	1	B.	+	0	0	0	I. A.	—	37° 8	80	N.	
FAU. Andr.	légère, 15 j. après Primo-invasion traitée par salicy- late.	2	B.	0	0	0	0	I. A.	—	36° 8 au 2 ^e j.	60 au 7 ^e j.		
21 ans		3	B.	0	0	0	0	I. A.	—	36° 4	68		
entré le 12-1-53													
Cas N° 16	PRIMO-INVASION	1	B.	++	poignet D.G.	0	0	I. A.	N.	33° 4	90	N.	
LAG. Ed.	angine fébrile												
22 ans	10 j. av. l'entrée.	2	B.	0 au 2 ^e j.	0 au 2 ^e j.	0	0	I. A.	N.	37° au 3 ^e j.	44 au 7 ^e j.		
entré le 12-1-53		3	B.	0	0	0	0	I. A.	—	36° 8	60		
Cas N° 17	PRIMO-INVASION	1	M.	+++	genoux D.G. chev. D.	genou chev. D.	0	I. A.	N.	39° 2	100	Né hé r sul	
CHAU. Ed.	arthralgies												
22 ans	6 j. av. l'entrée.	2		0 au 5 ^e j.	0 au 5 ^e j.	0 au 2 ^e j.	0	I. A.	N.	36° 6 au 5 ^e j.	52 au 9 ^e j.	0	
entré le 15-1-53		3	B.	0	0	0	0	I. A.	N.	36° 8	60		
Cas N° 18	RÉCIDIVE	1	B.	++	genou chev. G.	0	0	I. A.	—	38° 2	90	N.	
DET. René	arthralgies												
21 ans	2 j. av. l'entrée.	2	B.	0 au 5 ^e j.	0 au 4 ^e j.	0	0	I. A.	—	37° 2 au 4 ^e j.	65 au 5 ^e j.		
entré le 23-1-53	Primo-invasion en août 1932.	3	B.	0	0	0	0	I. A.	—	37°	70		

OM - AGE du malade. DATE d'entrée à l' HOPITAL.	PRIMO- INVASION ou RÉCIDIVE MODE de DÉBUT de la MALADIE. Nombre de jours avant l'entrée à l'HOPITAL.	SIGNES CLINIQUES										1 - A l'entrée ou au début du traitement. 2 - Evolution au cours du traitement. 3 - A la sortie ou en fin de traitement.	
		ÉTAT GÉNÉRAL	PHÉN. ARTICULAIRES				CŒUR		TEMPÉRATURE	POULS			
			Arthralgies	Tuméfactions articulaires chaleur.	Rougeurs et Erythèmes locaux.	Hydarthroses	Auscultation	E. C. G.					
Cas N° 19 BOU. Marc 21 ans entré le 26-1-53	RÉCIDIVE légère. Primo-invasion en déc. 1952.	1 B.	+	0	0	0	I. A.	—	37° 5	80	Né		
		2 B.	0 au 3 ^e j.	0	0	0	I. A.	—	36° 8 au 3 ^e j.	—			
		3 B.	0	0	0	0	I. A.	—	37° 1	—			
Cas N° 20 MAR. Paul 21 ans entré le 31-1-53	RÉCIDIVE angine fébrile 8 j. avant l'entrée. Primo-invasion en 1950	1 AB.	++	genou chev. G.	0	0	Ass.	—	37° 7	80	Né		
		2	0 au 6 ^e j.	0 au 4 ^e j.	0	0	0 au 6 ^e j.	—	37° au 4 ^e j.	60 au 4 ^e j.			
		3 B.	0	0	0	0	0	—	36° 7	72			
Cas N° 21 LAF. Fran. 7 ans entré le 14-2-53	PRIMO-INVASION appendicite suivie d'intervention, arthralgies le lendemain.	1 M.	+++	genoux D.G. chev. D.	genou chev. D.	0	Frot.	—	39°	98	Né		
		2 B.	0 au 3 ^e j.	0 au 3 ^e j.	0 au 2 ^e j.	0	I.A. au 3 ^e j.	N. le 15 ^e j.	37° 2 au 2 ^e j.	72 au 2 ^e j.			
		3							malade sorti de l'Hôpital avant la fin du traitement.				
Cas N° 22 ACK. Ger. 21 ans entré le 14-2-53	PRIMO-INVASION arthralgies 3 j. avant l'entrée.	1 AB.	++	0	0	0	I.A.	—	37° 8	80	Né		
		2	0 au 2 ^e j.	0	0	0	I.A.	—	36° 9 au 5 ^e j.	52 au 7 ^e j.			
		3 B.	0	0	0	0	I.A.	—	37° 2	75			
Cas N° 23 MICH. Lou. 21 ans entré le 4-3-53	PRIMO-INVASION arthralgies 10 j. av. l'entrée.	1 A.B	+++	pied D. chev. D.G.	chev. D.	0	I.A.	T. ap. plati	39° 4	100	Né		
		2	0 au 3 ^e j.	0 au 2 ^e j.	0 au 2 ^e j.	0	I.A.	N. le 15 ^e j.	37° au 3 ^e j.	44 au 8 ^e j.			
		3 B.	0	0	0	0	I.A.	—	36° 8	70			
Cas N° 24 LB. Raoul 21 ans entré le 5-3-53	PRIMO-INVASION arthralgies 2 j. avant l'entrée.	1 B.	++	genou chev. D.	0	0	I.A.	—	38° 4	110	Né		
		2 B.	0 au 3 ^e j.	0 au 2 ^e j.	0	0	I.A.	—	36° 9 au 3 ^e j.	48 au 5 ^e j.			
		3 B.	0	0	0	0	I.A.	—	36° 5	72			

SIGNES BIOLOGIQUES		1 — A l'entrée ou au début du traitement. 2 — Evolution au cours du traitement. 3 — A la sortie ou en fin de traitement.							TRAITEMENT					VISITES de CŒUR		de VITESSE de SEDIMENTATION		de ap. 1 ou 2 mois
		SANG				URINES			AVANT L'ENTRÉE	PYROCATECHOL			INCID. INTOLÉRANCES	MÉDICAMENTS ASSOCIÉES	RÉGIME			
mm/h. — 1 ^{re} et 2 ^e heure		Fibrinémie en gr/l.	Taux de Pro- thrombine. (T. de QUICK)	Formule et numération sanguine	Réserve Alcaline.	Sucré et Albumine	Diurèse en litres par 24 heures.	Sédiment urinaire		Dose totale en grammes.	Dose en gram- mes par 24 heures.	Durée totale du trait. en jours						
35		3,9	—	G.B. 4.400 G.R. 3.850.000 form. normale	—	traces	N.	0	0				0	0	0	Non revu		
au 7 ^e j.		2,48	—	G.B. 5.600 G.R. 4.300.000 form. normale	—	0	N.	0		60	15 j. à 4	15						
4		—	—	—	—	0	N.	—										
33		3,75	85 %	G.B. 5.200 G.R. 4.330.000 form. normale	—	0	N.	—	0				0	0	0	0 3/5 1 mois ap. la fin du trait.		
26 10 ^e j.		2,75 au 8 ^e j.	90 % au 10 ^e j.	G.B. 7.000 G.R. 4.700.000 form. normale	—	0	N.	—		80	20 j. à 4	20						
8		—	—	—	—	0	N.	—										
4/145		8,5	—	G.B. 12.400 G.R. 3.180.000 lympho. 36 %	55	0	N.	0	0				0	0	0	Non revu		
40 8 ^e j.		4,20 au 8 ^e j.	—	G.B. 9.000 G.R. 3.800.000 form. normale	57	0	N.	0		56	14 j. à 4	14						
50	le jour du départ.																	
130		6	100 %	G.B. 6.600 G.R. 3.850.000 lympho. 30 %	61	0	N.	0	0				0	0	0	I. A. 8/18 1 mois ap. la fin du trait.		
53 17 ^e j.		3,4 au 10 ^e j.	70 % au 10 ^e j.	G.B. 5.400 G.R. 4.250.000 form. normale	65,4 au 10 ^e j.	0	N.	0		240	26 j. à 6 21 j. à 4	47						
20		3,56	95 %	—	63,2	0	N.	0										
130		11,4	80 %	G.B. 6.000 G.R. 4.700.000 form. normale	61	0	N.	0	0				0	0	0	I. A. 4/6 1 mois ap. la fin du trait.		
45 10 ^e j.		5,33 au 6 ^e j.	85 % au 11 ^e j.	G.B. 9.600 G.R. 4.500.000 form. normale	57 au 13 ^e j.	0	N.	—		199	10 j. à 12 7 j. à 6 9 j. à 4	26						
8		5,10	90 %	—	65,2	0	N.	0										
105		8,30	60 %	G.B. 6.800 G.R. 4.350.000 form. normale	58,2	0	N.	—	0				0	0	0	I. A. 5/10 1 mois ap. la fin du trait.		
45 9 ^e j.		3,10 au 11 ^e j.	100 % au 11 ^e j.	G.B. 10.800 G.R. 3.900.000 form. normale	60 au 12 ^e j.	0	N.	0		188	9 j. à 12 8 j. à 6 8 j. à 4	25						
10		2,80	110 %	G.B. 7.500 G.R. 4.200.000 form. normale	62,4	0	N.	0										

NOM -- AGE du malade.	PRIMO- INVASION ou RÉCIDIVE	SIGNES CLINIQUES								1 — A l'entrée ou au début du traitement. 2 — Evolution au cours du traitement. 3 — A la sortie ou en fin de traitement.		
		DATE d'entrée à l' HOPITAL	MODE de DÉBUT de la MALADIE. Nombre de jours avant l'entrée à l'HOPITAL.	ÉTAT GÉNÉRAL	PHÉN. ARTICULAIRES				CŒUR		TEMPÉRATURE	POULS
Arthralgies	Tuméfactions articulaires chaleur.				Rougeurs et Erythèmes locaux.	Hydarthroses	Auscultation	E. C. G.				

Cas N° 25	PRIMO-INVASION	1	B.	++	genou G.	0	0	0	0	I.A.	—	38°	90	N
BRIEF. Ach.	arthralgies et température 3 semaines avant l'entrée.	2	B.	0 au 5 ^e j.	0 au 3 j.	0	0	0	0	I.A.	—	36° 8 au 3 ^e j.	52 au 6 ^e j.	
21 ans		3	B.	0	0	0	0	0	0	I.A.	—	36° 5	70	
entré le 11-3-53														
Cas N° 26	PRIMO-INVASION	1	AB	+++	chev. poignet G.	0	0	0	0	Ass.	—	38° 3	90	N
CAL. Georg.	angine 8 j. avant l'entrée.	2		0 au 4 ^e j.	0 au 2 ^e j.	0	0	0	0	I.A. au 8 ^e j.	—	36° 8 au 3 ^e j.	52 au 6 ^e j.	
22 ans		3	B.	0	0	0	0	0	0	I.A.	—	36° 8	64	
entré le 13-3-53														
Cas N° 27	PRIMO-INVASION	1	AB.	+++	genou D. chev. D.G.	0	0	0	0	I.M.	—	39° 5	106	N
CHA. Paul	angine fébrile 10 j. av. l'entrée.	2		0 au 4 ^e j	0 au 3 j.	0 au 3 j.	0	0	0	I.M.	—	37° au 9 ^e j.	52 au 14 ^e j.	
21 ans		3	B.	0	0	0	0	0	0	I.M.	—	36° 8	80	
entré le 26-3-53														
Cas N° 28	RÉCIDIVE	1	M.	++	chev. pied. G.	0	0	0	0	I.A.	—	37° 8	90	N
CHAL. Jean	arthralgies 10 j. av. l'entrée (Primo-invasion en Janv. 53)	2		0 au 4 ^e j	0 au 5 ^e j.	0	0	0	0	I.A.	—	37° au 4 ^e j.	60 au 12 ^e j.	
19 ans		3	B.	0	0	0	0	0	0	I.A.	—	36° 8	70	
entré le 4-4-53														
Cas N° 29	PRIMO-INVASION	1	AB	+++	genou chev. D.	0	0	0	0	I.A.	—	39° 8	112	N
PAI. Ray.	arthralgies 5 j. av. l'entrée.	2		0 au 4 ^e j	0 au 4 ^e j.	0	0	0	0	I.A.	—	36° 7 au 5 ^e j.	48 au 9 ^e j.	
21 ans		3	B.	0	0	0	0	0	0	I.A.	—	36° 7	68	
entré le 21-4-53														
Cas N° 30	PRIMO-INVASION	1	AB.	+++	0	0	0	0	0	Ass.	—	38° 9	120	N
GES. Jean	arthralgies 6 j. av. l'entrée ap. 1 avulsion dentaire.	2		0 au 3 ^e j	0	0	0	0	0	0 au 10 ^e j.	—	36° 3 au 4 ^e j.	48 au 7 ^e j.	0 a
21 ans		3	B	0	0	0	0	0	0	0	—	36° 2	70	
entré le 4-5-53														

ABRÉVIATIONS : B. = Bon. — AB. = Assez bon. — M. = Mauvais. — D. = Droit. — G. = Gauche.
= Insuffisance aortique. — J. = Jour. — A. = Albumine. — Ass. = Assourdissement des bruits du cœur.
SALI. = Salicy

SIGNES
BIOLOGIQUES

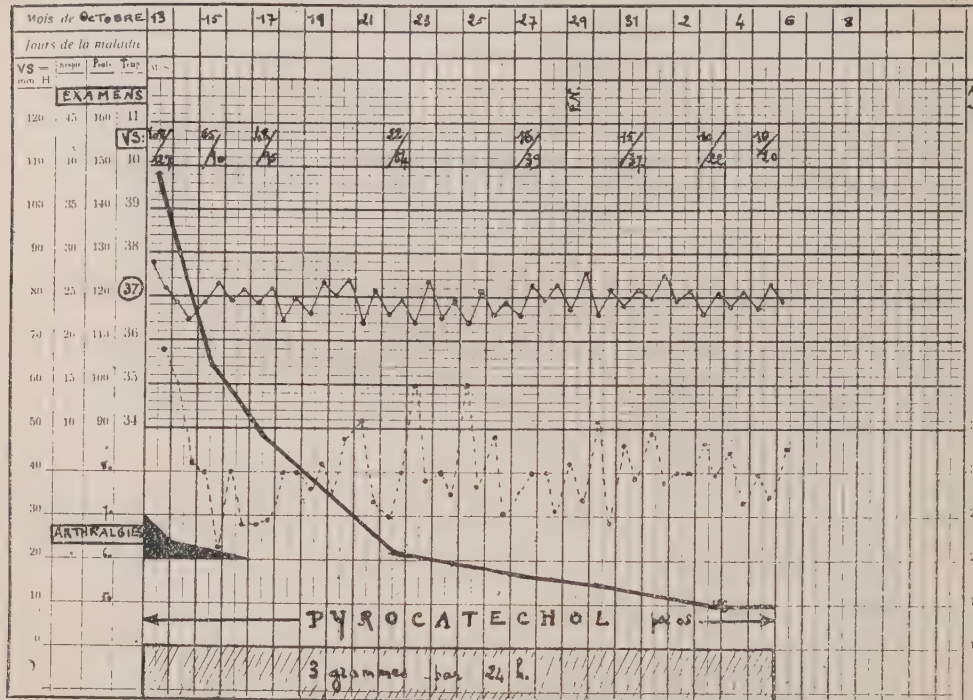
- 1 — A l'entrée ou au début du traitement.
2 — Evolution au cours du traitement.
3 — A la sortie ou en fin de traitement.

TRAITEMENT

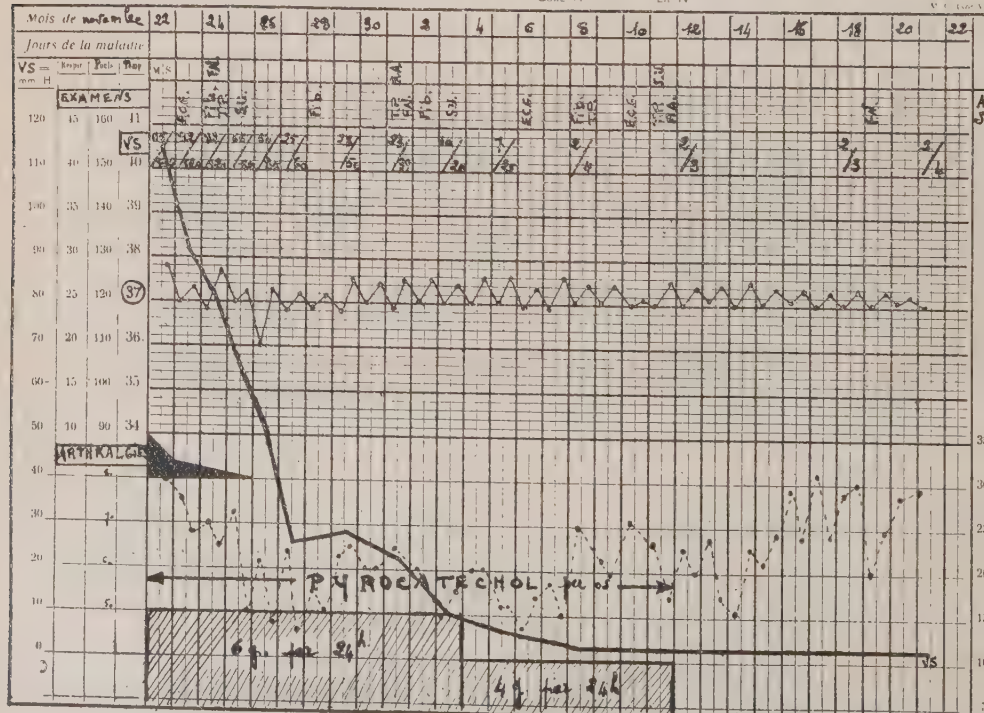
sédimentation en mm/h — 1 ^e et 2 ^e heure	SANG				URINES				AVANT L'ENTRÉE	PYROCATECHOL			INCID. INTOLERANCES	MÉDICATIONS ASSOCIÉES	RÉGIME	VISITES de CONTRÔLE après 1 ou 3 mois	
	Fibrinémie en gr/l.	Taux de Pro- thrombine. (T. de QUICK)	Formule et numération sanguine	Réserve Al. aline.	Sucre et Albumine	Diurèse en litres par 24 heures.	Sédiment urinaire	Dose totale en grammes.		Dose en gram- mes par 24 heures.	Durée totale du trait. en jours	CŒUR				VITESSE de sécrétion	
3/65	3,42	—	G.B. 5.600 G.R. 4.100.000 form. normale	—	0	N.	—	Péni- cilli- ne pend. 6 j.				0	0	0	I. A. 3 ^e / ₅ 1 mois ap. la fin du trait.		
0/28 8 ^e j.	—	—	G.B. 7.300 G.R. 4.900.000 form. normale	—	0	N.	—		90	9 j. à 6 9 j. à 4	18						
1/3	—	—	—	—	0	N.	—										
5/82	7,10	75 %	G.B. 7.600 G.R. 4.350.000 form. normale	—	0	N.	0	sali. 4 g/j. pend. 3 j.				0	0	0	Non revu		
0/30 8 ^e j.	4,88 au 11 ^e j.	90 % au 13 ^e j.	—	61,4 le 15 ^e j.	0	N.	0		84	8 j. à 6 9 j. à 4	17						
2/4	3,70	110 %	G.B. 6.600 G.R. 4.780.000 form. normale	63	0	N.	—										
4/120	10	60 %	G.B. 13.600 G.R. 3.700.000 form. normale	63,3	0	N.	0	0				0	0	0	Non revu		
5/50 17 ^e j.	3,75 au 26 ^e j.	125 % au 15 ^e j.	G.B. 10.300 G.R. 4.000.000 form. normale	65 au 14 ^e j.	0	N.	0		282	12 j. à 12 13 j. à 6 15 j. à 4	40						
7/20	—	75 %	G.B. 9.000 G.R. 4.680.000 form. normale	63,2	0	N.	0										
9/130	8	100 %	G.B. 8.600 G.R. 3.950.000 form. normale	59,6	0	0,6	Polyn. ++	0				0	0	0	Non revu		
1/35 16 ^e j.	4,20 au 10 ^e j.	50 % au 16 ^e j.	G.B. 6.800 G.R. 3.930.000 form. normale	63,3 au 10 ^e j.	0	1,5 au 6 ^e j.	0 au 10 ^e j.		294	16 j. à 12 15 j. à 6 3 j. à 4	34						
3/33	4,40	90 %	—	—	0	N.	—										
5/110	6,20	—	G.B. 11.000 G.R. 4.080.000 form. normale	48,1	0	N.	0	0				0	0	0	Non revu		
7/36 8 ^e j.	4,30 au 16 ^e j.	75 % au 7 ^e j.	G.B. 8.500 G.R. 4.200.000 form. normale	52	0	N.	—		170	23 j. à 6 8 j. à 4	31						
7/7	2,40	100 %	—	54,3	0	N.	0										
12/120	9,30	80 %	G.B. 12.000 G.R. 4.120.000 form. normale	57,6	0	0,5	héma- ties ++	0				0	0	0	Non revu		
25/14 ^e j.	—	—	—	—	0	1,3 au 7 ^e j.	0 au 10 ^e j.		196	8 j. à 12 10 j. à 6 7 j. à 4 4 j. à 3	29						
5/5	3,1	100 %	G.B. 9.500 G.R. 4.430.000 form. normale	61,2	0	N.	0										

= Frottement péricardique. — N. = Normal. — G.B. = Globule blanc. — G.R. = Globule rouge. — FN. = Formule normale. — Trait. = Traitement. — Chev. = Cheville. — Av. = Avant. — Ap. = Après. — Incidents.

Cas 8



Cas 11



pour la cortisone : « la docilité de la fièvre rhumatismale à ce traitement nous paraît tellement nette, que toute fièvre lui résistant, doit, croyons-nous, faire rechercher une autre cause, notamment bactérienne ».

Les symptômes généraux, sueurs, pâleur, inappétence, tachycardie, cèdent rapidement, et l'état général redevient bon en 3 à 4 jours. Signalons cependant, que les sueurs semblent s'accroître dans les premières 48 heures puis disparaissent dans les jours qui suivent.

La tachycardie s'amende dans un délai très court. Dès les premiers jours souvent, les pulsations reviennent à leur chiffre normal, mais on note dans tous les cas, au bout de 4, 8 ou 15 jours de traitement, une bradycardie nette, en général voisine de 50 ou 60 pulsations par minute et qui, dans les cas maxima, atteint 44 (cas 11, 16, 23) — respectivement les 6^e, 7^e et 8^e jours). Ce pouls minimum au cours de l'évolution, n'est noté en général qu'une fois et, progressivement, il retourne de jour en jour à son taux normal.

Le Pyrocatéchol a donc un pouvoir bradycardisant, qui se manifeste dans les premiers jours du traitement, et qui ne persiste plus par la suite.

Les arthralgies, si importantes soient-elles (cas 6, 9, 10, 11, 13, 17, 21, 23, 27, 29, 30), entraînant ou non une impotence fonctionnelle, ont toujours remarquablement réagi au P-3-C. Ces faits ne s'accordent pas avec les données pharmacodynamiques expérimentales qui lui reconnaissent un pouvoir antalgique faible chez le rat, nettement inférieur à celui du salicylate.

Le Pyrocatéchol 3 Carboxylate de Na nous a paru au contraire, doué chez l'homme, d'une action analgésique importante, supérieure même à celle du salicylate.

En effet, chez tous nos malades, les athralgies ont cédé en 9 jours au maximum, et pour la majorité, en **3 à 4 jours**. On note d'abord, très rapidement, dès l'absorption des premiers grammes du médicament dans les premières 24 heures, une amélioration très importante des douleurs, dont l'intensité est diminuée, aux dires de certains malades, de 75 %; leur assurant, ainsi, un repos plus complet et des nuits sans insomnie d'origine algique.

Les phénomènes douloureux, alors plus légers, facilement supportés des rhumatisants, finissent par s'éteindre progressivement en quelques jours. Cette sédation fut définitive, sauf dans le cas 6 qui,

au 37^e jour du traitement, présenta quelques légères arthralgies diffuses sans modification de la V.S. ni de la température, algies qui disparurent très rapidement le jour même.

Les manifestations locales, au niveau des articulations, sont également très rapidement influencées par le P-3-C.

Chaleur, tuméfactions, érythèmes locaux périarticulaires disparaissent dans tous les cas en 2 à 4 jours, soit en même temps que les arthralgies, soit 1 ou 2 jours avant ou après la disparition de celles-ci.

Les hydarthroses, que nous avons constatées dans 2 cas (9, 29), au niveau du genou droit, n'ont plus été objectivées par le choc rotulien aux 3^e et 4^e jours du traitement.

2) ACTION DU TRAITEMENT SUR LES SIGNES BIOLOGIQUES.

En premier lieu, l'étude de la courbe de sédimentation, que nous avons établie rigoureusement pour chacun de nos rhumatisants, nous permet d'affirmer que le Pyrocatéchol 3 Carboxylate de Na a un effet net favorable et rapide sur la V.S. Comme on peut s'en rendre compte à la lecture des tableaux ci-dessus et des planches ci-jointes, cette dernière est déjà nettement diminuée au 6^e ou 19^e jour après le début du traitement, et dans la majorité des cas, vers le 8^e ou 10^e jour, où elle atteint, en général, un chiffre nettement inférieur à celui obtenu à l'entrée.

Le délai nécessaire à sa normalisation a été de 8 à 51 jours (cas 1, 2, 5, 17). Signalons d'emblée, que le cas 17 pour lequel la V.S. n'a été normale qu'au 51^e jour, a été traité par le Diacétyl.

Pour la plupart de nos malades, le premier chiffre normal de V.S. a été obtenu entre 16 et 30 jours, et les calculs montrent qu'en moyenne, le temps nécessaire pour l'obtenir a été de **22 jours**. Remarquons en outre, que souvent, avant de décroître, la sédimentation globulaire tend dans les 2 ou 3 premiers jours du traitement à amorcer une légère remontée, par rapport aux chiffres initiaux notés à l'entrée, (cas 4, 6, 7, 10, 13, 22, 26, 27, 30). C'est ainsi, que dans le cas 10 par exemple (voir planches), l'accélération de la chute globulaire, partie de 60/87 mm/h. à l'entrée, était à 90/120 mm/h. au 3^e jour, et descendait à 65/100 mm/h. le 4^e jour. Ces faits ont été déjà également constatés, dans notre Service, avec la médication salicylée ou le gentisate, et cette ascension de la V.S., dans les premiers jours, n'a rien de péjoratif si elle ne se poursuit pas, per-

HOPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION
DES GENETTES
LYON

Service de Mr. P. Camelin
MEDECINE GENERALE

Observation N° 1077
Casernement PYROCATECNOL 3C.

NOM et Prénom: B... René

Diagnostic: R.A.M. - Cas. 6.

Corps:

STRUCITION
ES

Observation N°
Classement -

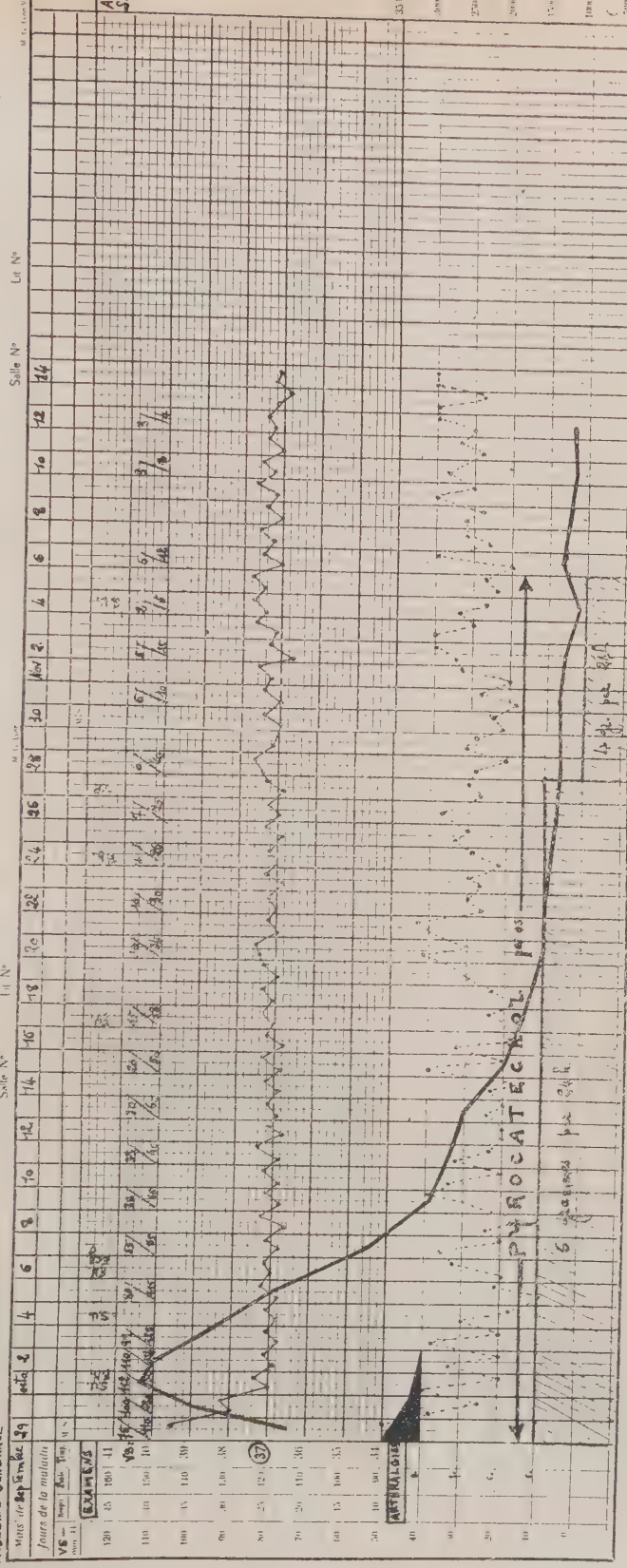
NOM et Prénom: B... René

ANNEE 19

Diagnostic:

Grade:

Corps:



Cas 6

sistance que nous n'avons jamais eue à déplorer, chez aucun de nos rhumatisants.

La baisse de la V.S., une fois amorcée, continue à se produire progressivement, et les courbes, qui l'objectivent, affectent une forme hyperbolique traduisant tout d'abord, dans les 10 à 15 premiers jours en général, une chute assez rapide, aboutissant à un taux nettement inférieur à celui du début ; puis, à partir de ce dernier, une normalisation en général assez longue à se produire (cf. les planches).

Signalons, d'autre part, que les modifications de la V.S. dues à une affection intercurrente au cours du traitement, ne sont pas influencées par le Pyrocatechol (comme d'ailleurs lors de la médication salicylée), et se manifestent, malgré la thérapeutique, jusqu'à la disparition de cette affection, retardant ainsi le retour à la normale. C'est ce que nous avons observé dans les cas 16, 17 et 28 :

— cas 16 : grippe intercurrente au 19^e jours, 3 jours avant, la V.S. était à 9/26 mm/h., le 19^e jour elle se chiffre à 33.65 mm/h., se maintient aux environs de ce taux 8 jours, puis décroît à 10/31.

— cas 17 : pyodermite de la face au 18^e jour, la V.S. alors à 18/40 mm/h. remonte en quelques jours à 53/90 mm/h., puis retombe, sous l'effet du traitement local et pénicillé, à 18/44 mm/h. 13 jours après, et continue à décroître.

— cas 28 : réveil d'otite ancienne au 23^e jour. La V.S. s'élève de 14/35 à 29/50 mm/h. et reste ainsi moyennement accélérée, pour n'atteindre que 9/20 en fin de traitement.

Enfin, signalons le cas 10 qui présenta, 19 jours après l'arrêt de la thérapeutique, une petite récidue sans température, ni arthralgie, uniquement objectivée par une élévation de la fibrinémie et de la V.S. à 34/60 mm/h., alors que 4 jours avant elle était à 4/11 mm/h. (voir planches). Le repos au lit, et la reprise du traitement au P-3-C., ramenèrent sa normalisation en 14 jours.

La fibrinémie qui, chez de nombreux malades, fut suivie parallèlement à la V.S., mais par des dosages moins fréquents, a été, elle aussi, favorablement influencée par le traitement au Pyrocatechol. Dans tous les cas où elle fut étudiée, nous la trouvâmes à un taux normal aux environs du 8^e ou 10^e jours du traitement, admettant, avec la majorité des auteurs, que ce taux se situe entre 2 et 4 grammes par litre.

Le cas 10 en particulier, qui au lendemain de l'entrée, présen-

taient une fibrinémie à 8,50 grammes par litre, n'avait plus que 6,20 grammes par litre au 5^e jour et 2,30 grammes par litre au 15^e jour. En fin de traitement, le chiffre obtenu était de 2,90 et, lors de la petite récurrence, objectivée par une remontée de la V.S., la fibrinémie s'éleva à nouveau et parallèlement à la sédimentation, à 6 grammes par litre, pour retomber, après la reprise de la thérapeutique, à 3,10 grammes par litre.

Mentionnons également le cas 9. Ce sujet en fin de traitement avait un taux de fibrine à 1,96. Parti en convalescence 28 jours, à son retour nous pratiquons systématiquement V.S. et fibrinémie. Le malade ne présente absolument aucun signe clinique, la V.S. est rigoureusement normale à 4/5 mm/h., mais la fibrinémie s'élève à 8,30 grammes par litre. Ce taux est ramené à 2,65 en 12 jours de traitement à raison de 4 grammes de P-3-C. par 24 heures.

Ce dernier exemple nous montre que les variations de la fibrinémie ne paraissent pas toujours parallèles à celles de la V.S., et que celle-là est peut-être encore plus capricieuse que cette dernière, ce qui semble confirmer l'opinion de Curtarelli, Tansini et Bartesaghi (44).

Quoiqu'il en soit, le Pyrocatechol a une action rapidement favorable sur la fibrinémie, et ramène facilement une hyperinose élevée (cas 23-27) à la normale. Son action est donc comparable dans ce domaine à celle de la cortisone, que Coste (39) traduit en ces termes : « On la voit s'effondrer (la fibrinémie) de 7 à 9 grammes, chiffre courant lors de la crise aiguë, à 2 ou 1,50 grammes, phénomène vraiment saisissant, qui traduit bien la puissante action de l'hormone ».

Les formules et numérations sanguines, pour les nombreux malades chez lesquels elles ont été pratiquées régulièrement, nous ont montré peu de modifications.

Le cas 13 est à considérer particulièrement : ce rhumatisant, en effet, est entré porteur d'une anémie marquée à 2.850.000 globules rouges et d'une lymphocytose à 45 %. Au 13^e jour du traitement, l'anémie et la lymphocytose avaient régressé, le nombre des globules rouges étant à 4.450.000.

De même dans les cas 9-10-19-21-22-27 où nous avons constaté de petites anémies autour de 3.800.000 globules rouges, celles-ci ont disparu rapidement en quelques jours de traitement.

Dans quelques cas nous avons noté, en outre, à l'entrée, une légère leucocytose (cas 17-21-29) qui ne s'est pas maintenue.

3) ACTION DU TRAITEMENT SUR LES MANIFESTATIONS CARDIAQUES :

De Gennes et Mahoudeau écrivent dans le traité de médecine (54) : « La fréquence de l'atteinte cardiaque est si grande qu'il n'est plus permis aujourd'hui d'en parler comme de simples complications. D'anciennes statistiques les évaluaient déjà à près de 50 % des cas de R.A.A. Ce chiffre est certainement au-dessous de la réalité et ne correspond guère qu'aux manifestations cardiaques cliniquement décelable..., l'atteinte cardiaque est la règle dans la maladie de Bouillaud, bien que, dans nombre de cas, elle reste inapparente. Elle semble bien constituer la localisation essentielle de l'affection, capable même de précéder l'éclosion des manifestations articulaires ».

Nos observations nous le confirment, nous montrant que 14 sujets étaient déjà porteurs, à l'entrée, de lésions valvulaires. Dans tous ces cas, où les lésions étaient déjà constituées, le P-3-C. ne les a en rien modifiées, pas plus d'ailleurs que ne l'auraient fait l'A.C. T.H., la cortisone, ou le salicylate, et elles ont persisté, perçues à nouveau à chaque retour de convalescence. Nous pouvons dire, cependant, que tout au long du traitement, elles ne se sont pas modifiées, ni aggravées.

Plus intéressants sont les cas 6-9-10-11-20-26-30 qui, à l'entrée, révélaient à l'auscultation cardiaque un assourdissement marqué du premier bruit, et des deux bruits pour les cas 6-26-30. Nous savons, depuis Potain, la valeur de ce signe dans le diagnostic de l'endocardite rhumatismale. L'auscultation attentive journalière et répétée de ces malades nous a permis de déceler, chez 3 d'entre eux (10-11-26), l'apparition d'un léger souffle diastolique de base respectivement aux 6^e, 7^e et 8^e jours du traitement, en même temps d'ailleurs que les bruits cardiaques reprenaient leur timbre normal. Ces souffles persistèrent et furent retrouvés deux mois après. Mais notons que dans ces 3 cas, la maladie évoluait déjà depuis 8 à 15 jours, avant que ne fût entrepris le traitement par le P-3-C.

Par contre, chez les 4 autres malades (6-9-20-30) les bruits redevinrent normaux et bien frappés en 6 à 8 jours sans qu'apparaissent de lésions orificielles.

Etudions maintenant les deux rhumatisants qui se présentèrent avec une péricardite (cas 13 et 21). Chez le premier, l'affection avait débuté, une quinzaine de jours avant, par des arthralgies plus ou moins intenses, assez fugaces. A l'entrée, il est nettement perçu un frottement péricardique qui disparaît au 4^e jour du traitement ; les

bruits sont alors perçus un peu assourdis et, 5 jours après la disparition du frottement, l'auscultation décèle une petite fuite diastolique qui fut retrouvée quotidiennement.

Dans le cas 21, il s'agit d'un enfant de 7 ans, qui est entré dans la maladie de Bouillaud par une appendicite (comme dans le cas 9) ; l'auscultation révèle alors un assourdissement des bruits du cœur et un frottement péricardique. Au bout de 3 jours de traitement apparaît une insuffisance aortique, le surlendemain le frottement disparaît, mais l'insuffisance aortique persiste.

Que peut-on conclure de ces remarques ?

Le P-3-C. peut-il prévenir les localisations cardiaques ? A première vue, il ne semble pas puisque nous avons constaté 5 insuffisances aortiques constituées en cours de traitement. Mais il faut attirer l'attention sur les faits suivants :

a) Dans 4 cas (6-9-20-30), où l'assourdissement marqué des bruits du cœur traduisait sa morsure, il n'est pas apparu de séquelles valvulaires.

b) Dans les cas 10 et 11, l'affection évoluait déjà depuis 12 et 15 jours, sans qu'aucune thérapeutique n'ait été entreprise.

c) Dans le cas 21, l'I.A. pouvait être masquée par la péricardite, car « n'oublions pas, comme le disait Bouillaud, que l'endocardite et la péricardite de cette espèce, ce double rhumatisme du tissu séro-fibrineux, marchent presque toujours de compagnie ».

A la vue de ces faits, on peut donc penser, comme pour le salicylate, que l'institution précoce du traitement serait peut-être capable de prévenir les localisations cardiaques. En tout cas, le Pyrocatechol n'a aucune influence sur les lésions déjà constituées, et nous n'avons pu juger de son efficacité dans les cas de myocardite.

Enfin, faisons une mention spéciale pour le cas 7, qui présentait une primo-invasion rhumatismale traitée par le salicylate intra-veineux pendant 21 jours, suivant la technique spéciale mise au point par Camelin, Couture et Mlle Cinquin (24). Trois jours après la fin de ce traitement apparaît une petite récurrence que nous traitons par le P-3-C. et qui réagit bien. A la sortie, le malade n'est porteur d'aucune lésion valvulaire ; deux mois après, nous le revoyons et nous constatons une double lésion mitroaortique. Chez ce malade, la salicylothérapie a-t-elle été interrompue trop tôt ? le P-3-C. a-t-il été insuffisant ? Il est difficile de faire la part de responsabilité qui incombe au salicylate ou au P-3-C.

Notre étude électrocardiographique a, malheureusement et malgré nous, été insuffisante. Dans les quelques cas où nous l'avons pratiquée, nous n'avons pas noté de modifications anormales des complexes sur les E.C.G. sous l'influence du traitement.

Signalons cependant, au sujet du cas 13, qui présenta une péricardite, un T dicrote et aplati au début qui ne fut plus retrouvé au 19^e jour.

De même dans le cas 23, on constate cette même disparition d'un T aplati sur l'E.C.G. pratiqué au 15^e jour du traitement.

4) EFFETS DU TRAITEMENT SUR LES AUTRES LOCALISATIONS VISCÉRALES DE LA MALADIE DE BOUILLAUD.

Il nous est difficile d'en parler et d'apporter des précisions à ce sujet, car aucun de nos rhumatisants n'a présenté de localisations extra-cardiaques ou extra-articulaires.

Cependant, nous avons porté notre attention sur les cas 17-28 et 30.

— *Dans les cas 17 et 30*, nous avons noté au premier jour du traitement la présence de nombreuses hématies dans les sédiments et une oligurie à 0,6 litre et 0,5 litre sans albuminurie. Il s'agissait donc de néphrites hématuriques microscopiques, qui ont parfaitement réagi à la médication. En effet, les sédiments urinaires étaient à nouveau normaux aux 7^e et 10^e jours, et la diurèse redevenait normale aux 4^e et 7^e jours du traitement.

— *Pour le cas 28*, le sédiment urinaire nous montrait la présence de polynucléaires non altérés en assez grande quantité et la diurèse était réduite à 0,6 litre le premier jour. En 10 et 6 jours, sédiment et volume urinaire étaient à nouveau normaux.

Les cas 3 et 8, chez lesquels on relevait une petite albuminurie sans modification du sédiment, mais avec une légère oligurie (0,8 et 0,5 litre) ne présentaient plus ces signes, aux 7^e et 10^e jours pour le cas 8, et aux 12^e et 7^e jours pour le cas 3.

Enfin, les oliguries isolées constatées à l'entrée, dans les cas 4-5-7-10-13, correspondant respectivement à 0,5 litre, 0,5 litre, 0,8 litre, 0,4 litre, 0,5 litre par 24 heures disparaissaient, et les diurèses restaient normales à partir des 11^e, 4^e, 5^e, 4^e et 5^e jours du traitement.

Peut-on conclure à un effet curatif heureux du Pyrocatéchol

sur les petites modifications rénales que nous avons observées ? Cela paraît vraisemblable ; en tout cas, on peut affirmer qu'il ne les a pas aggravées.

5) EN RÉSUMÉ, l'action du Pyrocatechol 3 Carboxylate de Na a été nettement favorable dans tous les cas où nous l'avons employé. Elle s'objective par une disparition rapide des arthralgies en 3 à 4 jours en moyenne, une normalisation de la V.S. en 22 jours en moyenne.

Du point de vue cardiaque, nous ne saurions conclure de façon définitive, car d'une part, le recul nécessaire pour en juger n'est pas encore suffisant, et d'autre part, notre expérimentation porte encore sur un trop petit nombre de cas. Des millions de R.A.A. ont été traités par le salicylate, et plus récemment par la cortisone et l'A.C.T.H. ; les avis ne sont pas encore unanimes quant à leur influence cardiaque, une centaine peut-être de maladies de Bouillaud ont été traitées par le Pyrocatechol, aussi serait-il irraisonné de vouloir juger définitivement de son action.

Ce que l'on peut dire, c'est que le Pyrocatechol 3 Carboxylate de Na n'a pas d'effet curateur sur les lésions cardiaques constituées, mais semble pouvoir les prévenir si son administration est faite suffisamment tôt.

5° Tolérance du médicament :

Elle nous a paru excellente, dans tous les domaines, pour tous les malades que nous avons soignés par le Pyrocatechol 3 Carboxylate de Na.

1) TOLÉRANCE DIGESTIVE : Elle a été parfaite et nos malades ne nous ont jamais signalé ni gastralgie, ni inappétence, ni diarrhée, ni nausée ou vomissement, même aux doses de 12 grammes par 24 heures, et même au bout de longs jours de traitement.

C'est ainsi que dans les cas 27 et 28 nous avons pu administrer aux patients une dose totale de P-3-C. qui s'élève à 282 et 294 grammes, sans qu'ils aient manifesté le moindre trouble.

De plus, signalons ici le cas particulier d'un sujet porteur d'un rhumatisme goutteux pour lequel nous avons essayé ce médicament. Ce malade qui était absolument intolérant à la moindre prise de salicylate de soude per os, ou d'aspirine, a parfaitement bien supporté le Pyrocatechol sans le moindre trouble digestif, pendant les quelques jours (12 jours) où il lui fut prescrit.

2) **TOLÉRANCE NEUROSENSORIELLE** : l'hypoacousie, les bourdonnements d'oreilles, les céphalées, les vertiges, si fréquents lors du traitement salicylé, ne sont apparus dans aucun cas chez nos rhumatisants traités par le Pyrocatéchol, quelle que soit la dose de 3 à 12 grammes par jour et la durée de la prescription.

3) **TOLÉRANCE SANGUINE** : Avertis d'une part, des accidents d'acidocétose pouvant apparaître, bien que rarement, au cours de l'administration de salicylate [Delore (46), Lutembacher (79), de Gennes, Mahoudeau, Laudat (55), Sedaillan, Bonamour, Maral, Traeger (120)], d'autre part, de la relative fréquence des accidents purpuriques [Binz (9), Meyer, Howard (87), Lutembacher (79), Monceaux (92), Croizat, Favre-Gilly (43), Galimard (53), Janbon, Bertrand, Izarn], nous n'avons pas négligé d'étudier, chez nos malades, la réserve alcaline et le taux de prothrombine puisque nous utilisons un dérivé direct du salicylate de soude.

Les travaux de Link et ses collaborateurs (77) sur le rat, ceux de Shapiro (127), Meyer, Howard (87), Rappoport, Wing, Guet (103) chez l'homme, ont démontré la possibilité d'une hypoprothrombinémie salicylée, et ces auteurs pensent que le salicylate serait une « antivitamine K ».

Lutembacher et Galimard (82) prouvent que cette action antivitamine K du salicylate n'est pas directe, comme dans le cas de la dicoumarine, mais indirecte. En effet, l'avitaminose K se rencontre parfois, dans la maladie de Bouillaud sans phénomène hémorragique et avant que tout traitement soit institué. Dans ces cas, il existe une hépatite rhumatismale concomitante. Janbon, Bertrand et Salvaing (71) en apportent la preuve histologique, par ponction-biopsie de foie, et concluent, comme Lutembacher, que : « le salicylate de soude n'est qu'un facteur de révélation de l'hépatite rhumatismale ».

Les dosages de prothrombine, que nous avons pratiqués par la détermination du temps de Quick dans de nombreux cas, nous ont montré que le Pyrocatéchol n'avait aucune influence sur elle. Les chiffres extrêmes que nous ayons obtenus sont : 50 % au 10^e jour (cas 28), et 130 % en fin de traitement (cas 11), taux qui, d'après l'auteur, sont pratiquement normaux puisque les valeurs pathologiques sont en dessous de 50 %.

Quant à la réserve alcaline, examinée très souvent également, elle nous montra que le Pyrocatéchol n'avait aucune action patho-

logique sur elle. La valeur maximum que nous avons obtenue est de 65,4 (cas 22) au 10^e jour du traitement, donc chiffre pratiquement normal si l'on admet les variations normales entre 55 et 65 centimètres cubes de CO² pour 100 grammes de sang.

Dans aucun cas nous n'avons noté de tendance vers l'acidose, au contraire, dans la majorité, le taux de la réserve alcaline tend à s'élever vers la fin du traitement en restant cependant dans les limites physiologiques. De plus, mentionnons le cas 29 qui, au lendemain de l'entrée, présentait une réserve alcaline à 48,1 et qui, en fin de traitement, après administration de 170 grammes de P-3-C., accusait un taux de 64,3.

Enfin, au niveau des éléments figurés du sang, n'est apparue aucune modification pathologique qualitative ni quantitative au cours de l'administration même prolongée et abondante de Pyrocatechol.

Le Pyrocatechol 3 Carboxylate de Na n'a donc aucune influence néfaste sur les éléments figurés du sang, sur la réserve alcaline et sur la prothrombinémie, ce qui nous a permis d'utiliser ce produit sans l'associer au bicarbonate et sans médication adjuvante.

6° Posologie du Pyrocatechol :

Les doses que nous avons employées ont été successivement de 4-6 et 12 grammes par 24 heures.

Etant donnée la faible concentration sanguine et la rapidité d'élimination du produit, nous avons rapidement abandonné le taux de 4 grammes par 24 heures, pour passer à 6 grammes par 24 heures, comme traitement d'assaut. A cette dose, en effet, nous avons obtenu de bons résultats avec une concentration sanguine, pratiquement constante de **24 mg.** par litre, donc 10 fois moindre environ que celle préconisée par Coburn (33) pour le salicylate, et qui est de 300 à 350 mg. par litre.

Mais, partisans d'une thérapeutique d'attaque forte [Camelin, Garnung et Bastien (18)], nous avons voulu nous rendre compte de l'efficacité d'une dose de 12 grammes par 24 heures. Nos essais ont porté chez 5 de nos malades (voir tableaux, cas 23-24-27-28-30 et planches), et nous ont montré que la réponse était sensiblement la même que celle obtenue avec 6 grammes par 24 heures, pas plus rapide, avec une tolérance générale toujours aussi parfaite.

Nous croyons donc qu'une dose de 6 grammes par 24 heures,

HOPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION
DES GENETTES
LYON

Service de Mr. **P. Camelin**
MEDECINE GENERALE

Observation N° **314**

ANNEE 19**52**

Diagnostic: **R.A.A.**

Classement: **SALICYLATE I.V.**

NOM et Prénom: **S. Michel**

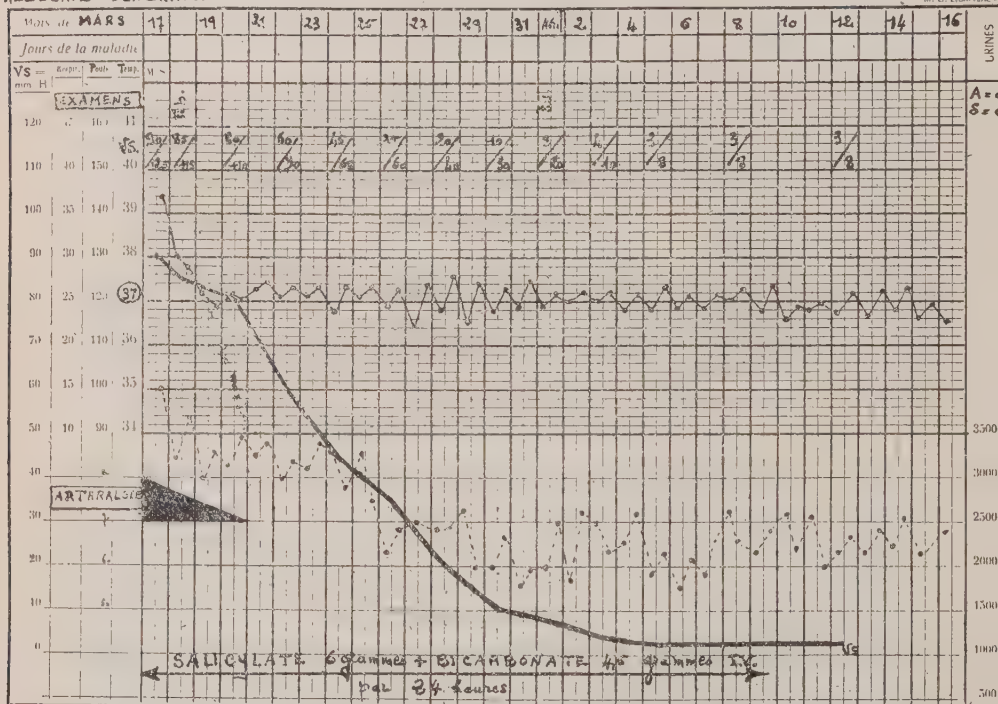
Grade:

Corps:

Salle N°

Lit N°

M. C. Lyon-Vienne



R.A.A. — Traité par le salicylate intra-veineux
Courbe de température et de V.S.
(à titre de comparaison)

fractionnée par prise de 1 gramme toutes les 4 heures, *est nécessaire et suffisante* chez l'adulte dans le cas d'une crise franche. Chez l'enfant, ou lors de petites récidives, 3 à 4 grammes par 24 heures fractionnés en prises de 0,5 gramme nous ont paru suffisants.

La dose de 6 grammes pourra être administrée jusqu'au moment où la V.S. aura nettement diminuée et, à partir de ce moment, il sera suffisant de prescrire 4 ou 3 grammes par 24 heures.

La durée moyenne du traitement a été de **25 jours**, le minimum fut de 11 jours, et la maximum de 55 jours.

La quantité maximum de P-3-C. qui fut administrée a été de 294 grammes (cas 28), sans aucun phénomène d'intolérance rappelons-le. La dose totale minimum fut de 42 grammes (cas 12). La quantité moyenne de Pyrocatéchol s'élevant à **124 grammes**, la durée moyenne du traitement étant de 25 jours, on retrouve, par division, une dose journalière moyenne de **5 grammes**, donc voisine de celle qui nous a paru nécessaire et suffisante.

7° Remarques sur le Diacétyl Pyrocatéchol 3 Carboxylate de Na :

Outre l'échec de ce médicament, mentionné ci-dessus, (observation 3 de l'Hôpital Militaire Maillot, à Alger), il faut signaler que le Diacétyl n'est pas toléré aussi parfaitement que le P-3-C. par l'organisme humain. S'il n'a aucune action nocive et toxique sur le sang et sur le rein, nous avons pu noter chez un de nos malades (cas 17) l'apparition de gastralgies légères.

Mais la meilleure preuve de cette intolérance digestive nous a été fournie dans les conditions suivantes : ayant épuisé notre stock de P-3-C., nous nous vîmes dans l'obligation, attendant un nouvel approvisionnement, de continuer nos traitements par le Diacétyl dans les cas 28 et 29 pendant quelques jours. Or, du jour au lendemain, sans que les malades fussent au courant de ce changement, et sans qu'ils puissent s'en rendre compte, puisque les comprimés de l'un et de l'autre sont identiques, ils se plaignirent de maux d'estomac à type de brûlure essentiellement. Ces algies gastriques de faible intensité cependant, et supportables, disparurent d'emblée quelques jours après, lorsque nous pûmes à nouveau prescrire du P-3-C. à nos malades.

L'intolérance gastrique du Diacétyl est donc, quoique légère, manifeste.

Cet inconvénient, que nous n'avons jamais rencontré avec le

Pyrocatéchol 3 Carboxylate de Na (même dans le cas signalé ci-dessus de ce sujet absolument intolérant, à l'aspirine et au salicylate), est, à notre avis, un inconvénient majeur pouvant empêcher (comme cela se produit trop souvent avec le salicylate) la prise régulière du médicament, rendant ainsi inefficace le traitement d'attaque dont l'importance est capitale pour juguler un accès rhumatismal de la maladie de Bouillaud [Camelin, Garnung et Bastien (18)].

D'autre part, le Diacétyl ne nous a pas paru posséder chez l'homme un pouvoir antalgique supérieur à celui du P-3-C., contrairement aux résultats obtenus par Michotte et ses collaborateurs chez les animaux de laboratoire.

Il y a donc lieu de faire la distinction entre le Pyrocatéchol 3 Carboxylate de Na et son dérivé, le Diacétyl, qui nous a paru, malgré le faible nombre de cas où nous l'avons expérimenté, moins efficace et moins bien supporté par les malades, pouvant interdire ainsi une administration correcte et suffisante, et des cures prolongées, parfois indispensables.

*
* *

La tolérance absolument excellente du Pyrocatéchol 3 Carboxylate de Na par l'organisme humain, son efficacité au moins égale à celle du salicylate de soude et plus grande que celle du gentisate, sont les grands avantages de ce nouveau médicament, qui en font sa supériorité sur le salicylate de soude per os, le gentisate, et le Diacétyl Pyrocatéchol Carboxylate de Na.

CONCLUSIONS

Nos essais cliniques de traitement de la maladie de Bouillaud par le Pyrocatéchol 3 Carboxylate de Na ou le Diacétyl Pyrocatéchol Carboxylate de Na ont porté sur 45 cas et nous pouvons conclure que le Pyrocatéchol est un médicament actif dans le rhumatisme articulaire aigu; particulièrement chez l'enfant et chez le jeune.

A) Nous avons utilisé le Pyrocatéchol 3 Carboxylate de Na chez 33 malades; de cette expérimentation découlent les conclusions suivantes :

- 1° **L'efficacité de ce produit est au moins égale à celle du salicylate de Na** pour une concentration sanguine environ dix fois moindre que celle préconisée par Coburn pour ce dernier.
- 2° **Son action antithermique est bonne**, amenant la normalisation de la température en 1 à 8 jours pour les cas extrêmes.
- 3° **Son pouvoir analgésique se manifeste rapidement**, de façon importante, diminuant considérablement, dès les premières 24 heures, les arthralgies les plus intenses, et aboutissant en 3 à 6 jours à la sédation complète des douleurs.
- 4° **La vitesse de sédimentation est favorablement influencée**. On note en effet, une chute assez rapide de cette dernière dans les 10 à 15 premiers jours du traitement, et un retour à la normale en 8 et 51 jours pour les cas extrêmes, soit en moyenne : 22 jours.
- 5° **Sa tolérance est parfaite :**
 - a) Il n'a jamais fait apparaître de troubles gastriques.
 - b) Nous n'avons noté, dans aucun cas de manifestations neuro-sensorielles (hypoacousie, bourdonnements d'oreilles, céphalées, vertiges, etc...).
 - c) Il n'entraîne aucune modification pathologique des éléments figurés du sang, de la réserve alcaline, du taux de prothrombine.
 - d) Sa tolérance rénale est excellente.

6° Comme pour le salicylate, le Pyrocatechol 3 Carboxylate de Na ne peut éviter, semble-t-il, des localisations cardiaques, que s'il est administré suffisamment tôt, et ne saurait les guérir une fois ces lésions constituées. Par contre, nous avons pu constater son heureux effet dans 2 cas de péricardite.

Le Pyrocatechol 3 Carboxylate de Na semble donc constituer une nouvelle thérapeutique efficace dans le Rhumatisme articulaire aigu. Elle présente, sur la médication salicylée, le grand avantage de n'entraîner absolument aucune intolérance, de n'avoir aucune action nocive et toxique sur l'organisme, que ce soit chez l'adulte ou chez l'enfant, et quelle que soit la dose utilisée : 3 à 12 grammes par 24 heures, et la durée du traitement.

En conséquence, c'est un médicament très maniable, facilement administré, parfaitement supporté, donc bien accepté par le malade, pouvant être prescrit longtemps sans surveillance particulière, et sans régime alimentaire spécial.

B) Les 12 malades traités par le Diacétyl Pyrocatechol Carboxylate de Na nous conduisent aux conclusions suivantes :

- 1° Le Diacétyl Pyrocatechol Carboxylate de Na ne paraît pas aussi efficace dans le traitement de la maladie de Bouillaud que le Pyrocatechol 3 Carboxylate de Na.
- 2° Sa tolérance sanguine, sa tolérance rénale, sa tolérance neuro-sensorielle sont également parfaites.
- 3° Mais il est la cause assez fréquente de gastralgies.

Vu :

Le Doyen,
H. HERMANN.

Le Président de la Thèse :
M. P. RAVALT

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 11 juin 1953.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université :
André ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABLARD. — La sédimentation globulaire dans le rhumatisme articulaire aigu. *Thèse*, Lyon 1938.
2. ACCOYER, CAMELIN, RICHARD. — Dosage de l'acide gentisique dans les humeurs biologiques. Soc. de pharm. de Lyon juin 1949. In *Ann. Pharm. Franç.* 1949, 7, p. 746.
3. BARBIER et PIQUET. — Sédimentation et maladie de Bouillaud. *Manuel de Sédimentation sanguine*, Masson Ed. pp. 40-44.
4. BERTOYE, CARRAZ, DETOLLE. — Etude comparative du taux d'antistreptokinase chez des sujets sains et au cours de différentes maladies. *Lyon Méd.*, 19 octobre 1952, pp. 241-252.
5. BEZANÇON, WEIL et GUILLAUMIN. — Le sang dans le R.A.A. *Annales de Médecine*, XIX, 1926.
6. BEZANÇON, WEIL, JACQUELIN et DE GENNES. — Fièvre et arthropathies d'origine protéinique. Académie de Médecine, 6 février 1923.
7. BEZANÇON, WEIL et DE GENNES. — Fièvre et arthropathies d'origine protéinique. *Presse Médicale*, t. 32, p. 365, 1924.
8. BLECOURT (DE). — Quelques remarques à propos de l'examen de 7.144 malades faits au « Centre de Rhumatologie du Nord » dans les Pays-Bas. *Revue du Rhumatisme*, 18^e année, décembre 1951, n° 12, pp. 639-642.
9. BINZ. — Vortessungen über Pharmakologie. Berlin Hirschwald 1891.
10. BOUCHUT, RAVAUT. — Les formes fébriles pures du R.A.A. *Pratique Méd. Franç.*, mars 1930.
11. BOUCHUT (L.) et LEVRAT (M.). — L'antipyrine dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu. *Lyon Médical*, 4 mai 1937.
12. BOUILLAUD (J.). — Traité clinique du rhumatisme articulaire et de la loi de coïncidence de l'inflammation du cœur avec cette maladie, Libr. Baillière, Paris et Londres 1840, 1 vol. P. 554.
13. BOUVRAIN. — Importance sociale des cardiopathies rhumatismales. *Rev. du Praticien*, t. I, n° 4, 1^{er} nov. 1951, pp. 231-234.
14. CAMELIN, PELLERAT, VERRIER et BREAUD. — Péricardite rhumatismale primitive. Action d'un salicylate retard intra-veineux. *Soc. de méd. milit. franç.*, 8 avril 1948.
15. CAMELIN, PELLERAT (Mlle), MURAT et MAGERAND. — Comparaison de la salicylothérapie per os, intraveineuse et retard dans la maladie de Bouillaud. *Lyon Méd.*, n° 37, 12-7-1948, p. 605.
16. CAMELIN et GUIBERT. — Le problème social de la maladie de Bouillaud considéré sous son aspect médico-militaire. *Lyon Méd.*, n° 34, 22 août 1948.

17. CAMELIN, GARNUNG et COIRAULT. — A propos d'un rhumatisme tuberculeux simulant une maladie de Bouillaud. *Rev. du Rhum.*, n° 3, mars 1949, p. 115.
18. CAMELIN, GARNUNG et BASTIEN. — Nécessité d'un traitement d'assaut dans la maladie de Bouillaud. *Rev. du Rhum.*, n° 3, mars 1949, p. 119.
19. CAMELIN et MAGERAND. — Applications cliniques de la solution de polyvinylpyrrolidone à 25 %. *Sem. des Hôp. de Paris*, t. 25, n° 29, 18 avril 1949, pp. 1.246-1.249.
20. CAMELIN, ACCOYER, PELLERAT (J.), LAFUMA et COIRAULT. — Action du gentisate de sodium dans la maladie de Bouillaud. Premiers essais cliniques. *Bull. et mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, juin 1949, t. 65, n°s 21-22, pp. 826-832.
21. CAMELIN, STEIGER, MOREL et TARY. — Le gentisate de sodium, agent thérapeutique de la maladie de Bouillaud. *Presse Médicale*, t. 58, n° 51, 12 août 1950, pp. 889-890.
22. CAMELIN, LAFUMA, BERTEIN et COUTURE. — Péricardite et péritonite salicylosensibles, probablement tuberculeuses. *Lyon Méd.*, n° 17, 29 avril 1951, p. 290.
23. CAMELIN, COUTURE et BERTEIN. — Erythème noueux familial non tuberculeux probablement rhumatismal. *Lyon Méd.*, n° 17, 29 avril 1951, p. 280.
24. CAMELIN, COUTURE et Mlle CINQUIN. — Note sur un procédé de suppression des troubles sensoriels de la salicylothérapie. *Soc. Méd. Milit.*, 11 oct. 1951, bull. n° 8, pp. 157-158.
25. CAMELIN, ROSSET. — La salicylothérapie efficace de la maladie de Bouillaud. *La Presse Méd.*, n° 36, t. 60, 24 mai 1952, p. 787.
26. CAMELIN, ACCOYER, VAILHE, ROUMAGNAC, ROSSET. — Le traitement de la maladie de Bouillaud de l'adulte par le salicylate ou le gentisate de soude. Expérience clinique hospitalière de six années. *Journ. de Méd. de Lyon*, 5 juillet 1952, p. 643.
27. CAMELIN, VAILHE et BERENI. — Purpura rhumatismal guéri par la salicylothérapie endoveineuse. *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, mai 1952.
28. CAMELIN, ABLARD, CANTEGRIS, ROUMAGNAC et VAILHE. — Etat confusionnel au cours d'un R.A.A. Efficacité et innocuité de la salicylothérapie. *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 2 février 1953.
29. CAMELIN, ABLARD, CANTEGRIS, ROUMAGNAC et VAILHE. — Péricardite et endomyocardite rhumatismales. Considérations sur l'influence de l'hormonothérapie. *Soc. Méd. Hôp. de Lyon*, 2 fév. 1953, in *Lyon Méd.*, t. 188, n° 15, 12 avr. 1953, pp. 297-300.
30. CAMELIN. — La maladie de Bouillaud dans l'Armée. Assises Départ. du Rhône (45^e session), 1^{er} mars 1953, in *Revue Lyon. de Méd.*, t. 2, n° 4, avril 1953, pp. 168-171.
31. CHAMPY et DEMAY. — Le mode d'action des salicylates et analogues se ramène-t-il à une action endocrine spécifique. *Acad. de Méd.* 9 janv. 1951, in *Bull. Ac. Méd.*, t. 130, n°s 1 et 2, pp. 13-17.

32. CHEVALIER. — Surveillance clinique biologique et électrocardiographie d'un malade atteint de R.A.A. *Rev. du Praticien*, t. I, n° 4, 1^{er} nov. 1951.
33. COBURN. — Salicylate-thérapie in rheumatic fever. *Bull. of John Hopkins hosp.*, 73, 435, 6 décembre 1943, et *J.A.M.A.*, 117, 17, 6, 1941 et 126, 88, 1944.
34. CODVELLE, PARAIRE et JACQUIER. — Réflexion sur 248 cas récents de maladie de Bouillaud dans l'armée. *B.M.S.H.P.*, 13 déc. 1947.
35. COSTE et OURY. — Traitement de la maladie de Bouillaud par la cortisone et l'A.C.T.H. *Presse Méd.*, 1951, 59, 72, pp. 1.493-1.496.
36. COSTE. — Le R.A.A. *Sem. des Hôp.*, n° 44, 14 juin 1950, pp. 2.135-2.144.
37. COSTE, TURPIN, DELABARRE, TOURNIER, OURY. — Première expérience de traitement des cardites rhumatismales évolutives par l'A.C.T.H. et la cortisone. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1950, t. 31-32, 1.577-1.608.
38. COSTE. — Orientation actuelle de thérapeutique antirhumatismale. *Gaz. Méd. France*, t. 57, n° 8, avr. 1950, pp. 363-367.
39. COSTE. — La cortisone et l'A.C.T.H. en rhumatologie. *Marseille Méd.*, n° 10, 1952, pp. 491-509.
40. COSTE, BOUREL. — La perméabilité synoviale, étude expérimentale et clinique. *Ann. de Méd.*, t. 52, n° 1, 1951, pp. 32-83.
41. COSTE, AUQUIER, NEHLIL. — Premiers résultats du traitement par la pénicilline de 84 malades atteints d'affections rhumatismales. *Sem. Hôp. Paris*, n° 41, 7 nov. 1946.
42. COSTEDOAT et JEANNET. — R.A.A. dans l'armée. *B.M.S.M.H. Paris*, 15 oct. 1937.
43. CROIZAT, FAVRE GILLY, Mme BOREL MILHET et Mlle BRUEL. — Hypoprothrombinémie hémorragique par le salicylate de soude (à propos de 2 cas personnels). *Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 16 avril 1951, in *Lyon Méd.*, n° 18, 6 mai 1951, pp. 305-309.
44. CURTARELLI, TANSINI, BARTESAGHI. — Les modifications de la V.S. des hématies et de la fibrinogénèse au cours de la maladie rhumatismale traitée par le salicylate et la cortisone. *Reumatismo*, Milan, mai-juin 1952, pp. 253-264.
45. DEBRE, MOZZICONACCI, NOUAILLES, LABESSE, CARAMANIAN. — Le traitement du rhumatisme aigu par l'A.C.T.H. et la cortisone. Premiers résultats. *Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 8 juin 1951.
46. DELORE. — Salicylate de soude et acidose. *Journ. de Méd. de Lyon*, n° 127, 20 avril 1935, pp. 259-262.
47. DONZELOT et KAUFMANN. — Héparine et rhumatisme. L'action anti-exsudative de l'héparine. *Presse Méd.*, 29 oct. 1949, n° 68, p. 989.
48. DUBARRY. — La réaction de sédimentation des hématies dans la maladie de Bouillaud et dans les endocardites. *Gaz. Méd. de France*, n° 2, avril 1941, pp. 260-264.
49. DUCHESNAY. — Le gentisate de sodium et la thérapeutique du R.A.A. *Gaz. Méd. France*, janv. 1950, t. 57, n° 1, pp. 23-37.

- 49^{bis}. DURAN, FAVIER, CAMELIN. — Etat confusionnel au cours d'un R.A.A. Efficacité et innocuité de la salicylothérapie. *Lyon Méd.*, t. 188, n° 14, 5 avril 1953, pp. 277-280.
50. ERCOLI et LEWIS. — *Pharmacol. Exp. Therp.*, n° 84, pp. 301-307, 1945.
51. FORREST et PETROW. — *Journ. of. chemic. Science London*, p. 2340. Sep. 1950.
52. FRONTALI. — Constitution endothéliale et cardiopathies rhumatismales. Congrès Italien de Pédiat. de Taormina le 5 oct. 1949. In *Annales Nestlé*, n° 5, sept. 1950, pp. 3-19.
53. GALIMARD. — Les caprices de l'hémorragie salicylée, *Gaz. Méd. France*, t. 57, pp. 1091, 1950.
54. GENNES (DE) et MAHOUDEAU. — *R.A.A. Traité de Médecine*, vol. 1, 1948, Masson Edit., pp. 825-883.
55. GENNES (DE), MAHOUDEAU, LAUDAT. — Sur un cas d'acido-cétose salicylée grave avec syndrome purpurique. Guérison après traitement glyco-insulinique. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 30 oct. 1942, p. 375.
- 55^{bis}. GIRARD M. — Les médications actuelles, le gentisate de soude dans le R.A.A. *Lyon Méd.*, n° 770.
56. GOLDEWSKI G. et J. — Synthèse des Assises Départementales sur les facteurs étiologiques, traitements et séquelles de la maladie de Bouillaud. *Les Assises de Médecine*, 11^e année, n° 3, mai 1953.
57. GONIN, LEHMANN. — Etude critique des cardites rhumatismales aiguës et leur traitement par l'A.C.T.H. et la cortisone. Assises Départ. du Rhône (45^e session) in *Rev. Lyonn. de Méd.*, avril 1953, pp. 162-167, t. 2, n° 4.
58. GRAVIER. — Le traitement du R.A.A. en pédiatrie. Assises Départ. du Rhône (45^e session), in *Rev. Lyonn. de Méd.*, t. 2, n° 4, avril 1953, pp. 167-168.
59. GRENET, PELISSIER. — Conception générale de la maladie rhumatismale. *Rev. du Rhum.*, t. 4, n° 2, février 1937, p. 119.
60. GRENIER, BAVAY, LUTIER. — L'A.C.T.H. peut-elle être remplacée dans certains cas par l'acide adénosine triphosphorique ? *Presse Méd.*, n° 29, 26 avril 1952.
61. GRIFFITH. — Rheumatic fever. Its recognition and treatment. *J.A.M.A.*, 5 avril 1947, t. 133, n° 14, pp. 974-981.
62. GUBNER et SZUCS. — Therapeutic measures in rheumatic fever. A comparative study of 150 cases. *New-England Journ. Méd.*, t. 253, 652, 1945.
63. GUERRA. — The action of sodium salicylate and sulfadiazine on hyaluronidase. *Journ. Pharmac.*, t. 87, 1946, p. 193.
64. GUERRA. — Hyaluronidase inhibition by sodium salicylate in rheumatic fever. *Science*, t. 103, 1946, p. 686.
65. HARTMAN et BROWNELL. — The adrénal gland. Lea et Febiger Edit., Philadelphie, 1949.

66. HENCH, KENDALL, SLOCUMB, POLLEY. — The effect of a hormone of the adrénal cortex, and of pituitary adrénocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc. staff meet. Mayo Clin.*, 25 mai 1949, t. 24, pp. 181-197, 277-297.
67. HENCH, SLOCUMB, POLLEY, KENDALL. — Effects of cortisone and pituitary adrénocorticotrophic hormone (A.C.T.H.) on rheumatic diseases. *J.A.M.A.*, 1950, t. 144, pp. 1327-1335.
68. HENCH, KENDALL, SLOCUMB, POLLEY, ROCHESTER, MINN. — Effects of cortisone and pituitary A.C.T.H. on rheumatoid arthritis, rheumatic fever and certain other conditions a study in clinical physiology. *Arch. of Int. Méd.*, avril 1950, t. 85,4.
69. HUREZ. — L'emploi du salicylate de soude dans le traitement du R.A.A. chez l'enfant. Son efficacité, sa nocivité. *Rap. Soc. de Pédiatrie*, 17 nov. 1942.
70. JANBON, BERTRAND, SALVAING, LABAUGE. — Le traitement hormono-salicylé de la maladie de Bouillaud. Cortisone « starter ». Salicylate « relais ». *Presse Méd.*, t. 59, n° 65, 17 octobre 1951, pp. 1344-1348.
71. JANBON, BERTRAND, SALVAING. — A propos des hémorragies observées au cours de la maladie de Bouillaud. Présentation d'un document biopsique du foie. *Soc. Science Méd. Biol. de Montpellier et du Languedoc médit.*, 4 février 1949.
72. JANBON, BERTRAND et IZARN. — Les accidents hémorragiques de la maladie de Bouillaud. Rôle de l'hépatite rhumatismale et de la médication salicylée. *Rev. du fœt*, 1949, pp. 51-59.
73. KUTTNER. — Le rôle des streptocoques du groupe « A » dans l'étiologie du R.A.A. Discussion sur divers traitements de cette maladie. Quatrième Congrès Internat. de Pédiatrie, Zurich, 21-31 juillet 1950, in *Annales Nestlé*, avril 1951, n° 6, pp. 75-76.
74. LEVRAT et BRETTE. — Le traitement actuel du R.A.A. *Rev. du Praticien*, t. 1, n° 4, 1^{er} nov. 1951, pp. 197-209.
75. LIAN. — Remarques cliniques et thérapeutiques sur le R.A.A. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 10 déc. 1937, p. 1539.
76. LICHTY. — Relation of streptococci antifibrinolysin to acute rheumatic fever. *Am. J. Disease of Chil.*, 1941, t. 62, p. 92.
77. LINK, OVERMAN, SULLIVAN, HUEBNER and SCHEEL. — *Biol. Chem.* 1943, t. 147, p. 463.
78. LOEWENTAL et GAGNON. — The inhibition of hyaluronidase by sodium gentisate, and its possible métabolits. *Journ. of Research*, juin 1948, t. 26, pp. 200-205.
79. LUTEMBACHER. — Le R.A.A., Masson Edit., Paris, 1 vol., 1947. P. 438.
80. LUTEMBACHER. — Les réactions du fibroblaste dans la maladie de Bouillaud. *Presse Méd.*, n° 71, 8 nov. 1952, pp. 1509-1511.
81. LUTEMBACHER. — Le mythe de la salicylorésistance. *Sem. Méd.*, 22 août 1952.
82. LUTEMBACHER et GALIMARD. — Vitamine « K » et maladie de Bouillaud. *Presse Méd.*, t. 54, 9 nov. 1946, pp. 747-748.

83. MAGERAND. — Contribution à l'étude de la salicylothérapie dans la maladie de Bouillaud (Méthode retard en particulier). *Thèse*, Lyon, 1947-1948.
84. MARCHE. — Aspirines et salicylates. Vues actuelles sur leurs actions biologiques. *Gaz. Méd. de France*, t. 58, n° 7, avril 1951, pp. 421-428.
85. MEERSSEMANN, DUVAL, LACROIX. — Quelques commentaires à propos de 190 observations de R.A.A. recueillies en milieu militaire. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 10 déc. 1937.
86. MEYER et RAGAN. — The antirheumatic effects of sodium gentisate. *Science*, t. 108, 1948.
87. MEYER et HOWARD. — Production of hypothermia and hypocoagulability of the blood with salicylates. *Pro. Soc. Exp. Biol.*, New-York, 1943, n° 53, pp. 234-237.
88. MICHOTTE L. — Essai de l'Acide Pyrocatechol 3 carboxylique dans le R.A.A. et la polyarthrite chronique évolutive et étude de son mode d'action. *Il Congresso Europeo de Rheumatologia*, Barcelone, 1951, pp. 598-603.
89. MICHOTTE L. — Essai de l'Acide Pyrocatechol 3 carboxylique dans le R.A.A. et la polyarthrite chronique évolutive et étude de son action. Communiqué à la Ligue Française contre le Rhumatisme, le 12 déc. 1951, in *Rev. du Rhum. et des maladies Ostéo-articulaires*, 1952, n° 3, pp. 230-238.
90. MICHOTTE et DARNAUX. — Essai de Pyrocatechol 3 carboxylique dans le R.A.A., la polyarthrite chronique évolutive et certaines affections pararhumatismales. *Acta Physiothérapiques et Rheumatologica Belgica*, vol. 7, mai-juin 1952, n° 3, pp. 141-148.
91. MICHOTTE. — Etude comparée du mode d'action du salicylate de Na, du Pyrocatechol 3 carboxylique et de la cortisone. *Acta Physiothérapiques et Rheumatologica Belgica*, vol. 7, mai-juin 1952, n° 3, pp. 149-157.
92. MONCEAUX. — Les accidents sanguins du salicylate de soude, leur traitement préventif et curatif par la vitamine « K ». *La Presse Méd.*, n° 58, 10 sept. 1949, pp. 806-807.
93. MONNET. — Notions actuelles sur l'étiopathogénie de la maladie de Bouillaud. Conséquences prophylactiques et thérapeutiques. *Pédiatrie*, t. 4, n° 6, 1951.
94. MONNET. — Prévention spécifique du R.A.A. Assises Départ. du Rhône (45^e session), in *Revue Lyonn. de Méd.*, t. 2, n° 4, avril 1953, pp. 160-162.
95. MOTE, HONES. — Studies of hemolytic streptococcal antibodies in control groups, rheumatic fever and rheumatoid arthritis. *Journ. Imm.*, 1941, t. 41, p. 31.

96. MEYNET. — Le rhumatisme articulaire subaigu avec production de tumeurs multiples dans le tissu fibreux périarticulaire et sur le périoste d'un grand nombre d'os. *Lyon Méd.*, 5 déc. 1875.
- 96^{bis}. NICOLLE. — *Arch. Thér. Inst. Pasteur*, Tunis, n° 14, 1925, p. 325.
97. OURY. — Premiers essais thérapeutiques de l'acide gentisique dans les affections rhumatismales. *Bruxelles Méd.*, n° 26, juin 1949, pp. 1401-1406.
98. PALIARD, CAMELIN, ROUMAGNAC, VAILHE. — R.A.A. salicylorésistant et hormonorésistant sensible à la seule pyrétothérapie. Soc. Méd. Hôp. Lyon, 2 février 1953, in *Lyon Méd.*, t. 188, n° 15, 12 avril 1953, pp. 293-296.
99. PIGUET. — Facteurs étiologiques, traitements et séquelles de la maladie de Bouillaud. *Les Assises de Méd.*, 11^e année, n° 1, janv. 1953.
100. PONT, TRAEGER et ANNINO. — Constitution d'une endocardite aortique rhumatismale au cours et en dépit d'un traitement par l'A.C.T.H. intensif et prolongé. Soc. Méd. Hôp. Lyon, 7 janvier 1952, in *Lyon Méd.*, n° 9, 2 mars 1952, pp. 129-131.
101. PREMILLIEU. — Contribution à l'étude de la mortalité du R.A.A. chez l'enfant. *Thèse*, Lyon, 1951.
102. QUINN, LIAO. — A comparative study of antistreptolysin, antistreptokinase and streptococcal agglutination titers in patients with rheumatic fever acute, hemolytic streptococcal infections rheumatoid arthritis and non rheumatoid forms of arthritis. *Journ. Clin. Invest.*, 1950, f. 29, p. 1156.
103. RAPOPORTS, WING, GUET. — Hypoprothrombinémie after salicylate administration in man and rabbits. *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.*, t. 53, 40, 1943.
104. RAVAUULT, FRAISSE, CHASSAGNON. — Sur le traitement de la maladie de Bouillaud par le gentisate de sodium. Soc. Méd. Hôp., Lyon, 4 déc. 1950.
105. RAVAUULT, VIGNON, FRAISSE. — Le traitement du R.A.A. et subaigu de l'adulte. *Gaz. Méd. de France*, t. 57, 1950, pp. 369-375.
106. RAVAUULT, VIGNON, BERTHIER. — Le rhumatisme articulaire subaigu de l'adulte. *Journ. Méd. Lyon*, 20 avril 1950, pp. 321-325.
107. RAVAUULT, FRAISSE, CHASSAGNON, TRAEGER et TANTOT. — Premiers essais du traitement de cardite rhumatismale par A.C.T.H. et cortisone. *Journ. Méd. Lyon*, n° 773, 20 mars 1952, pp. 275-285.
108. RAVAUULT, FRAISSE, CHASSAGNON. — Le gentisate de soude dans le traitement de la maladie de Bouillaud. *Lyon Méd.*, n° 52, 24 décembre 1952, pp. 417-422.
109. RAVAUULT, PONT, BERTHIER. — Maladie de Bouillaud apparue au cours d'un syndrome d'allergie alimentaire. Soc. Méd. Hôp. Lyon, 7 janv. 1952, in *Lyon Méd.*, n° 10, 9 mars 1952, pp. 145-149.
110. RAVAUULT. — A.C.T.H. et cortisone en thérapeutique. *Progrès Médical*, 24 mai 1952, pp. 227-231.
111. ROBIN. — A propos du traitement des rhumatismes inflammatoires par la cortisone et l'A.C.T.H. *La Clinique*, n° 436, mars 1951, pp. 3-8.

112. RAGAN, MEYER. — Les relations entre affections rhumatismales et substances du tissu connectif. 8^e Congrès Internat. des Maladies rhumatismales, New-York, 30 mai-3 juin 1949.
113. ROSE et KUETHER. — *Journ. Biol. Chem.* 1943, pp. 147-399 ; 1948, pp. 174-220.
114. ROSKAM, VAN CAUWEMBERGE. — A.C.T.H. et cortisone, succès, échecs, accidents, *Rev. Méd.*, Liège, 15 juill. 1952, pp. 485-492.
115. ROSKAM, VAN CAUWEMBERGE. — Salicylate de soude, aspirine et corticoïdes réducteurs dans le traitement de la maladie de Bouillaud. *Sem. Hôp.*, Paris, n° 28, 14 avril 1952, pp. 1158-1165.
116. ROSKAM. — Observations cliniques concernant le traitement de la maladie de Bouillaud par le salicylate de soude, *Acta Clinica Belgica*, t. 3, 1948, p. 305.
117. ROSSET. — Thérapeutique salicylée de la maladie de Bouillaud, *Thèse*, Lyon, 1952.
118. SAVY. — Traité de thérapeutique clinique. Masson Edit., 1948, t. 3, p. 3286.
119. SCHOCK et TEBERN. — Abstract of papers 119 meeting American Chemical Society, avril 1951.
120. SEDALLIAN, BONAMOUR, MARAL, TRAEGER. — R.A.A., acidose salicylée avec œdème papillaire, traitement avec le gentisate de soude. *Lyon Méd.*, 25 juin 1950.
121. SEDALLIAN, BERTOYE, MARAL et GAILLARD. — Rhumatisme grave, péricardite, pleurésie résistant au salicylate de soude et au gentisate de soude. Efficacité de l'antipyrine. *Lyon Méd.*, 25 juin 1950, pp. 427-429.
122. SEE. — Etude sur l'acide salicylique et le salicylate, traitement du rhumatisme aigu et de la goutte, et de diverses affections du système nerveux sensitif par les salicylates. *Bull. Acad. Méd.*, Paris, t. 6, 1877, pp. 689-1027.
123. SEIFTER, BAEDER et BEGANY. — Influence of hyaluronidase and stéroïds on permeability of synovial membrane. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Méd.*, t. 72, 1949, p. 278.
124. SELYE. — Le syndrome général d'adaptation et les maladies d'adaptation. *Annales Endocrin.*, t. 7, n° 5-6, 1946, p. 289.
125. SELYE, SYLVESTER, HALL, LEBLOND. — Hormonal production of arthritis, *J.A.M.A.*, 1944, t. 124, pp. 201-207.
126. SEZE (DE), ROBIN. — Traitement du rhumatisme par la cortisone. Limites de ce traitement. *Sem. Hôp.*, t. 26, n° 65, 1950.
127. SHAPIRO, REDISH, CAMPBELL. — Studies on prothrombin. The prothrombinopénic effect of salicylates in man. *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.*, t. 53, 1943, p. 251.
128. SLOCUMB. — Rheumatic diseases. Edition Saunders Books New-York, 449 pages.
129. STRICKER. — Ueber die resultate der behandlung der polyarthritis rheumatica mit salicylsäure. *Berl. Klin. Woch.*, t. 13, 1876, pp. 99-103.

130. STRICKER. — Ueber den therapeutischen Werth der Salicylsäure Preparate. *Deutsche Militararztliche Zeitschrift*, vol. 8-9, 1876, pp. 533-535.
131. TARY. — Traitement du R.A.A. par le gentisate de sodium. *Thèse*, Lyon, 1950.
132. THIERS. — L'allergie tissulaire rhumatismale et l'auto-histiothérapie. *Rev. du Rhumatisme*, 1948, pp. 329-333.
133. THIERS. — Etude de l'allergie au cours de rhumatisme à poussées fluxionnaires, récidivantes et résolutives avec érythème papuleux annulaire du coude et des genoux par infection locale amygdalienne. Ligue Française contre le Rhumatisme, 12 mai 1948, in *Rev. du Rhum.*, 1948, p. 410.
134. THIODET, FOURRIER, BACQUES. — Réactivation brutale d'un R.A.A. sous l'effet de la cortisone après succès du traitement salicylé. Soc. Méd. Hôp. Alger, 13 février 1952, in *L'Algérie Méd.*, n° 3, mars 1952, pp. 152-154.
135. TURPIN. — Traitement du R.A.A., *Le Progrès Méd.*, t. 79, 1951, pp. 263-275.
136. VACHON. — L'antipyrine, médication héroïque du R.A.A., *Thèse*, Lyon, 1941.
137. VAILHE. — Rhumatisme et tuberculose. *Thèse*, Lyon, 1939.
138. VALDIGUIE. — Rhumatismes et hyaluronidase. *Gaz. Méd. de France*, t. 57, n° 8, avril 1950, pp. 409-411.
139. VIGNON et BERTHIER. — Indications et résultats d'un pyramidon pyrazole injectable en rhumatologie. Soc. Méd. Hôp. Lyon, 7 janvier 1952.
140. VIGNON. — Facteurs étiologiques, traitement et séquelles de la maladie de Bouillaud. Assises Départ. du Rhône (45^e session), in *Rev. Lyonn. de Méd.*, t. 2, n° 4, avril 1953, pp. 149-157.
141. WEISSENBACH et FRANÇON. — Service de Santé Militaire et Rhumatisme. *Rev. du Rhum.*, t. 4, avril 1939, p. 428.
142. WEISSENBACH et FRANÇON. — Un grand fléau social : les affections rhumatismales. Ce qu'elles coûtent à la France. *La Vie Méd.*, février 1949, n° 2, pp. 27-31.

Table des Matières

INTRODUCTION.	15
LE MÉDICAMENT.	
1) Le Pyrocatechol 3 Carboxylique	24
a) Propriétés chimiques	24
b) " pharmaco-dynamiques	24
c) Mode d'action	27
2) Le Diacétyl Pyrocatechol Carboxylate de Na	29
ESSAIS CLINIQUES.	
1) Travaux de Michotte	31
2) Notre expérimentation clinique	32
a) Observations (Pr Ravault)	32
b) " (Méd. Comm ^t Ferrand)	35
c) " (Méd. Comm ^t Morel)	35
d) " (Pr agrégé A. Camelin)	37
CONCLUSIONS.	71
BIBLIOGRAPHIE.	73
